

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Trandolapril PharmaS 0,5 mg tvrde kapsule
Trandolapril PharmaS 2 mg tvrde kapsule
Trandolapril PharmaS 4 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trandolapril PharmaS 0,5 mg tvrde kapsule: 1 kapsula sadrži 0,50 mg trandolapрила.
Trandolapril PharmaS 2 mg tvrde kapsule: 1 kapsula sadrži 2,00 mg trandolapрила.
Trandolapril PharmaS 4 mg tvrde kapsule: 1 kapsula sadrži 4,00 mg trandolapрила.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 kapsula, tvrda od 0,5 mg sadrži 24,00 mg laktoza hidrata i 0,251 mg boje *Sunset Yellow* (E110).
1 kapsula, tvrda od 2 mg sadrži 24,00 mg laktoza hidrata i 0,64 mg boje *Sunset Yellow* (E110).
1 kapsula, tvrda od 4 mg sadrži 24,00 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Trandolapril PharmaS 0,5 mg tvrde kapsule su svijetlocrvene - žute kapsule br.2; koje sadrže 0,5 mg djelatne tvari trandolapril po kapsuli.

Trandolapril PharmaS 2 mg tvrde kapsule su svijetlocrvene – svijetlocrvene kapsule br.2; koje sadrže 2 mg djelatne tvari trandolapril po kapsuli.

Trandolapril PharmaS 4 mg tvrde kapsule su narančaste – narančaste kapsule br.2; koje sadrže 4 mg djelatne tvari trandolapril po kapsuli.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Blaga ili umjerena hipertenzija

Disfunkcija lijeve klijetke poslije infarkta miokarda

Pokazalo se da trandolapril povećava stopu preživljavanja nakon infarkta miokarda u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke (istisna frakcija $\leq 35\%$) s ili bez simptoma srčanog zatajenja i/ili rezidualnom ishemijom.

Dugotrajna primjena lijeka trandolapрила značajno smanjuje smrtnost uzrokovanu kardiovaskularnim poremećajima. Također značajno smanjuje rizik iznenadne smrti i pojavnost teškog i na terapiju otpornog srčanog zatajenja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Hipertenzija

U odraslih bolesnika koji se ne liječe diureticima, nemaju srčano zatajenje ili insuficijenciju bubrega ili jetre, preporučena je početna jednokratna dnevna doza 0,5 mg trandolaprila. Dozom od 0,5 mg terapijski se odgovor postiže samo kod manjeg broja bolesnika. Zbog toga dozu treba postupno povećavati ovisno o terapijskom odgovoru u razmacima od 2 do 4 tjedna, do najveće dopuštene jednokratne dnevne doze koja iznosi 4 mg trandolaprila.

Doza održavanja u pravilu iznosi 1 do 2 mg trandolaprila kao jednokratna dnevna doza. Ako se zadovoljavajući terapijski odgovor ne može postići niti dozom od 4 mg, potrebno je razmotriti kombinirano liječenje (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Disfunkcija lijeve klijetke poslije infarkta miokarda

Poslije infarkta miokarda liječenje se može započeti već trećeg dana. Početna dnevna doza je 0,5 mg. Potom se doza postupno povećava do najviše 4 mg kao jednokratna dnevna doza. Ovisno o podnošljivosti (npr. ako se pojavi simptomatska hipotenzija), povećavanje doze može se privremeno obustaviti.

U slučaju hipotenzije, mora se provjeriti i po potrebi smanjiti doze svih konkomitantnih antihipertenzivnih lijekova, npr. vazodilatatora, nitrata i diuretika.

Dozu lijeka Trandolapril PharmaS treba smanjiti samo ako navedene mjere nisu djelotvorne ili se ne mogu provesti.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost trandolaprila u djece nisu ustanovljene.

Starije osobe

Doziranje u starijih osoba jednako je kao i kod odraslih bolesnika. Nije potrebno smanjenje doze u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i jetre. Potreban je oprez kod starijih bolesnika koji se istodobno liječe diureticima, imaju kongestivno zatajenje srca ili insuficijenciju bubrega ili jetre. Dozu se mora titrirati prema potrebi da kontrolira krvni tlak.

Prethodno liječenje diureticima

U bolesnika kod kojih postoji opasnost od stimulacije reninsko-angiotenzinskog sustava (npr. bolesnici s manjkom vode i soli) primjenu diuretika treba obustaviti 2 do 3 dana prije početka liječenja trandolaprilom u dozi od 0,5 mg kako bi se smanjila vjerojatnost pojave simptomatske hipotenzije. Ako je potrebno, primjena diuretika može se nastaviti kasnije.

Srčana insuficijencija

U hipertenzivnih bolesnika sa srčanim zatajenjem, bez obzira postoji li ili ne i bubrežna insuficijencija, može se tijekom liječenja ACE inhibitorima pojaviti simptomatska hipotenzija. U takvih bolesnika liječenje treba započeti dozom od 0,5 mg trandolaprila jedanput na dan, a bolesnike pomno nadzirati u bolničkim uvjetima.

Doziranje kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s blago ili umjereno narušenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 10-70 ml/min) preporučene su doze jednake dozama za odrasle i starije osobe.

Bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 10 ml/min) preporučuje se dati smanjenu početnu dozu trandolaprila, potom se doza s vremenom titrira do željenog učinka, ali maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 2 mg. U takvih bolesnika liječenje mora biti pod pomnim medicinskim nadzorom.

Dijaliza: Nije sa sigurnošću utvrđeno mogu li se trandolapril ili trandolaprilat odstraniti dijalizom. Međutim, pretpostavlja se da dijaliza može odstraniti djelatnu tvar (trandolaprilat) iz cirkulacije i tako

poremetiti regulaciju krvnog tlaka. Zbog toga bolesnikov krvni tlak treba pomno nadzirati tijekom dijalize, a dozu trandolaprila po potrebi prilagoditi.

Doziranje kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije smanjeni metabolički klirens izvorne supstancije trandolaprila i njegova aktivnog metabolita trandolaprilata uzrokuje izrazit porast razine trandolaprila u plazmi i nešto manji porast razine trandolaprilata. Zbog toga liječenje trandolaprilom treba započeti dozom od 0,5 mg jedanput na dan pod pomnim medicinskim nadzorom.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na bilo koji ACE inhibitor
- Preosjetljivost, uključujući angioedem u anamnezi povezan s primjenom ACE inhibitora
- Nasljedni/idiopatski angioedem
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidi dijelove 4.4 i 4.6)
- Istodobna primjena lijeka Trandolapril PharmaS s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- Istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje lijekom Trandolapril PharmaS ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trandolapril PharmaS se ne smije davati bolesnicima s aortnom stenozom ili opstrukcijom krvnih žila koje izlaze iz srca.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Smanjena jetrena funkcija

Budući da je trandolapril prolijek koji se u jetri metabolizira u aktivni metabolit trandolaprilat, bolesnike s narušenom funkcijom jetre potrebno je osobito pomno nadzirati.

Simptomatska hipotenzija

U bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom simptomatska hipotenzija se rijetko pojavljuje nakon uzimanja početne doze ili poslije povišenja doze trandolaprila. Vjerojatnost pojave simptomatske hipotenzije veća je u bolesnika s manjkom soli i tekućine zbog dugotrajne primjene diuretika, smanjenog unosa soli, dijalize, proljeva ili povraćanja. Zato u takvih bolesnika depleciju soli i/ili tekućine treba nadoknaditi, a primjenu diuretika obustaviti prije početka liječenja lijekom Trandolapril PharmaS.

Slično treba uzeti u obzir za bolesnike s ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti u kojih bi prekomjerni pad krvnog tlaka mogao dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

Agranulocitoza i depresija koštane srži

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima zabilježena je pojava agranulocitoze i depresije koštane srži (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik pojave neutropenije ovisan o dozi i vrsti lijeka, kao i o bolesnikovu kliničkom stanju. Te su pojave češće u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, pogotovo onih s pridruženim bolestima vezivnog tkiva krvnih žila. Redovito praćenje broja bijelih krvnih stanica i razine proteina u urinu mora se provoditi u bolesnika s bolestima vezivnog tkiva krvnih žila (npr. eritemski lupus i sklerodermija), osobito ako je povezana s oštećenjem funkcije bubrega i istodobnim korištenjem drugih lijekova, posebice kortikosteroida i antimetabolita. Neutropenija obično nestaje nakon prestanka liječenja ACE inhibitorom.

Angioedem

Primjena trandolaprila može prouzrokovati pojavu angioedema koji se očituje kao oticanje lica, udova, jezika, glasnica, i/ili grkljana. Angioedem uzrokovan ACE inhibitorima se češće javlja u osoba crne boje kože, nego u ostalih osoba.

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3.). Liječenje sakubitrilom/valsartanom se ne smije započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze trandolaprila. Ukoliko dođe do prekida liječenja sakubitrilom/valsartanom, liječenje trandolaprilom se ne smije započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), inhibitorima neprilizina (npr. racekadotrilom) i vildagliptinom mogu biti izloženi povećanom riziku od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, s ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja inhibitorima neprilizina (npr. racekadotrilom), mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Intestinalni angioedem zabilježen je također u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima. Ovo je potrebno uzeti u obzir u bolesnika u kojih se pojavila bol u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja).

Kod pojave angioedema potrebno je odmah obustaviti primjenu trandolaprila, a bolesnike pomno nadzirati do nestanka simptoma.

Angioedem lica obično spontano nestaje. Edem koji osim lica zahvati i glasnice opasan je za život jer može prouzrokovati opstrukciju dišnih putova.

Kod angioedema jezika, glasnica ili ždrijela potrebno je odmah dati supkutano 0,3 - 0,5 mg otopine adrenalina (1:1000) uz druge potrebne terapijske postupke. Bolesnicima s idiopatskim angioedemom u anamnezi trandolaprila treba davati oprezno, a njegova je primjena kontraindicirana ako je angioedem zabilježen kao nuspojava nekog ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s renovaskularnom hipertenzijom

ACE inhibitori se mogu koristiti sve dok ne počne kurativno liječenje renovaskularne hipertenzije, ili ako se takav postupak ne može provesti. Rizik od teške arterijske hipertenzije i insuficijencije bubrega povećan je ako se bolesnici s prethodnom jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije liječe ACE inhibitorom. Diuretici mogu dodatno povećati taj rizik. Do gubitka bubrežne funkcije može doći i kod samo malih promjena serumskog kreatinina, čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije. U tih bolesnika liječenje treba započeti niskim dozama i uz pažljivu prilagodbu doze u bolnici pod strogim liječničkim nadzorom. Potrebno je obustaviti liječenje diureticima te pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu u početnim tjednima liječenja.

Općenito

U nekih bolesnika koji već dobivaju diuretik, osobito ako je to liječenje nedavno uvedeno, može nakon uvođenja trandolaprila u liječenje doći do prekomjernog pada krvnog tlaka.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min možda će biti potrebno smanjiti dozu trandolaprila, a bolesnikovu bubrežnu funkciju pomno nadzirati.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, kongestivnim srčanim zatajenjem, jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije, pri postojanju samo jednog bubrega, te nakon transplantacije bubrega postoji mogućnost pogoršanja bubrežne funkcije. Kod nekih hipertenzivnih bolesnika bez očitih znakova podležće bolesti bubrega može se pojaviti povišenje dušika u ureji u krvi i kreatinina u serumu, kada se trandolapril uzima istodobno s diuretikom. Moguća je proteinurija, pogotovo u bolesnika s već oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju razmjerno velike doze ACE inhibitora.

Osim toga, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom postoji rizik pojave hiperkalijemije, pa razine elektrolita treba redovito kontrolirati.

Bubrežnu funkciju potrebno je procijeniti prije početka liječenja i pratiti je tijekom liječenja.

Hiperkalijemija

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, šećernom bolešću, disfunkcijom lijeve klijetke poslije infarkta miokarda i/ili bolesnika koji uzimaju diuretike koji štede kalij, nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

Primjena antidijabetika

Istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulina ili oralnih hipoglikemika) može pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika i tako povećati rizik od hipoglikemije. Ovaj fenomen je vjerojatniji tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Potrebno je pratiti razinu glukoze u krvi.

Kirurški zahvati/anestezija

Za vrijeme kirurških zahvata ili anestezije anestheticima koji imaju hipotenzivni učinak, Trandolapril PharmaS može blokirati stvaranje angiotenzina II koje nastaje tijekom kompenzatornog lučenja renina. Hipotenzija prouzrokovana spomenutim mehanizmom regulira se odgovarajućim postupcima.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost trandolaprila nisu ispitivane u djece.

Trudnoća

ACE-inhibitore ne smije se uvoditi u liječenje tijekom trudnoće. Ako se nastavak liječenja ACE-inhibitorom smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću potrebno je prebaciti na neki drugi antihipertenziv koji ima dokazan sigurnosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE-inhibitorom te po potrebi uvesti zamjensku terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o korištenju trandolaprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena u tom razdoblju. Bolje bi bilo zamjensko liječenje drugim antihipertenzivom koji ima bolje određen sigurnosni profil za primjenu tijekom dojenja, osobito ako se doji novorođenče ili nedonošče.

Anafilaktoidna reakcija i moguće povezne reakcije

Desenzitacija

Anafilaktoidne reakcije (u nekim slučajevima po život opasne) mogu se javiti kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore i istodobno primaju desenzitizacije protiv otrova životinja.

Afereza lipoproteina niske gustoće (LDL)

Zabilježene su životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije kod bolesnika koji su za vrijeme LDL afereze uzeli ACE inhibitore.

Kašalj

Za vrijeme liječenja ACE inhibitorom može se pojaviti suhi, neproduktivni kašalj koji nestaje nakon prekida primjene.

Pomoćne tvari

Trandolapril PharmaS sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

Trandolapril PharmaS 0,5 mg i 2 mg sadrže boju *Sunset Yellow (E110)*, koja može uzrokovati alergijsku reakciju.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapija diureticima

Istodobna primjena s diureticima i drugim antihipertenzivnim lijekovima može pojačati antihipertenzivno djelovanje lijeka Trandolapril PharmaS. Blokatori adrenergičkih receptora smiju se uzimati zajedno s trandolaprilom samo uz poman liječnički nadzor.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih trandolaprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji čuvaju kalij (npr. spironolakton, amiloride, triamterene), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu, pogotovo u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, dijabetes melitusom i/ili disfunkcijom lijeve klijetke nakon infarkta miokarda.

Potreban je oprez i kada se trandolapril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija trandolaprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Diuretici koji štede kalij

U randomiziranom, placebo kontroliranom, usporednom ispitivanju skupina TRACE (engl. *TRAndolapril Cardiac Evaluation*) u bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda s rezidualnom sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, hiperkalemija je prijavljena kao nuspojava u 5% (0,2% povezanost) ispitanika koji su primali trandolapril, odnosno 3% ispitanika (bez ikakve povezanosti) koji su dobivali placebo. U ovom je ispitivanju 80% ispitanika dobivalo diuretike. Vidjeti dio 4.4.

Tiazidski diuretici i diuretici petlje

U bolesnika koji se liječe diureticima, pogotovo ako je liječenje nedavno započeto, trandolapril može prouzrokovati prekomjerno sniženje krvnog tlaka. Rizik od pojave simptomatske hipotenzije može se smanjiti obustavom diuretika nekoliko dana prije početka primjene trandolaprila. Ako primjenu diuretika treba nastaviti, bolesnika treba nadzirati, barem u početnom razdoblju liječenja trandolaprilom. Trandolapril može ublažiti gubitak kalija izazvan primjenom diuretika tipa tiazida i diuretika petlje.

Antidijabetici

Kao i kod drugih ACE inhibitora, istodobna primjena trandolaprila i antidijabetika (inzulina ili oralnih hipoglikemika) može pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika i tako povećati rizik od hipoglikemije. Zato u dijabetičara koji se istodobno liječe hipoglikemicima i trandolaprilom treba

pomno pratiti razine šećera u krvi, pogotovo na početku liječenja i nakon povišenja doze ACE inhibitora te u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega.

Blokatori angiotenzin II receptora, aliskiren

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Litij

Trandolapril može smanjiti izlučivanje litija, stoga je serumske koncentracije litija potrebno redovito kontrolirati.

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer istovremena inhibicija neprilizina i angiotenzin-konvertirajućeg enzima može povećati rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Liječenje sakubitrilom/valsartanom se ne smije započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze trandolaprila. Liječenje trandolaprilom se ne smije započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitriila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.). Istodobna primjena ACE inhibitora s inhibitorima neprilizina (npr. racekadotrilom), mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ostalo

Tijekom liječenja ACE inhibitorima zabilježene su anafilaktičke reakcije na visokopropusne poliakrilnitrilne membrane koje se koriste pri hemodijalizi. Ako se ACE inhibitori propisuju dijaliziranim bolesnicima, treba izbjegavati primjenu spomenutih dijaliznih membrana.

Kao i kod svih antihipertenziva, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, uključujući i acetilsalicilatnu kiselinu koja se primjenjuje u višim dozama kao protuupalni lijek, npr. za liječenje boli) mogu oslabiti antihipertenzivni učinak trandolaprila. Potrebno je pojačano pratiti krvni tlak ako se dodaje ili ukida NSAID bolesniku koji se liječi trandolaprilom.

NSAID-i, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu, osim ako se acetilsalicilatna kiselina ne koristi u nižim dozama kao inhibitor agregacije trombocita, moraju se izbjegavati s ACE inhibitorima kod bolesnika sa zatajenjem srca.

ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivno djelovanje nekih inhalacijskih anestetika.

Istodobna primjena ACE inhibitora i alopurinola, citostatika ili imunosupresivnih lijekova, sustavnih kortikosteroida ili prokainamida može povećati rizik nastanka leukopenije.

Antacidi mogu smanjiti bioraspoloživost ACE inhibitora.

Alkohol povećava rizik od hipotenzije.

Budući da simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora, bolesnike treba pomno nadzirati.

Kao i kod drugih antihipertenziva, istodobna primjena s neurolepticima ili tricikličkim antidepresivima povećava rizik od ortostatske hipotenzije.

U bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke poslije infarkta miokarda nisu zabilježene kliničke interakcije pri istodobnoj primjeni trandolaprila i trombolitika, acetilsalicilne kiseline, beta-adrenergičkih blokatora, blokatora kalcijevih kanala, nitrata, antikoagulansa, diuretika i digoksina.

Nije utvrđena klinički značajna interakcija između trandolaprila i cimetidina.

Zlato: U rijetkim slučajevima zabilježene su nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica praćeno osjećajem užarenosti/vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) u bolesnika koji se istodobno liječe injekcijama zlata (natrijev aurotiomalat) i ACE inhibitorima.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena ACE-inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Primjena ACE- inhibitora u drugom i trećem tromjesečju trudnoće je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi povezani s rizikom od teratogenosti nakon izlaganja ACE-inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće ne dopuštaju konačan zaključak; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Ako se nastavak liječenja ACE-inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću treba zamijeniti postojeću terapiju drugim antihipertenzivom koji ima dokazan sigurnosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, potrebno je odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te po potrebi uvesti zamjensku terapiju.

Poznato je da izlaganje ACE-inhibitoru u drugom i trećem tromjesečju trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (oslabljena bubrežna funkcija, oligohidramnion, zastoj u osifikaciji lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ukoliko je došlo do izlaganja ACE-inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučna provjera bubrežne funkcije i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE-inhibitore treba pažljivo motriti kako bi se uočili znakovi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o korištenju trandolaprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena u tom razdoblju. Bolje bi bilo zamjensko liječenje drugim antihipertenzivom koji ima bolje određen sigurnosni profil za primjenu tijekom dojenja, osobito ako se doji novorođenče ili nedonošče.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na farmakološka svojstva lijeka Trandolapril PharmaS ne očekuju se značajniji učinci. Međutim, kod nekih osoba ACE inhibitori mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, pogotovo u početnom razdoblju liječenja, kod promjene antihipertenzivnog lijeka, ili pri istodobnom uzimanju lijeka s alkoholom. Zbog toga nije preporučljivo voziti ili upravljati strojevima nekoliko sati nakon uzimanja prve doze, odnosno poslije svakog povišenja doze lijeka.

4.8. Nuspojave

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima hipertenzije (n=2520) i nakon infarkta miokarda (n=876) te nuspojave zabilježene tijekom postmarketinškog praćenja lijeka.

Nuspojave čija je povezanost s primjenom trandolaprila ocijenjena kao barem moguća navedene su u tablici unutar svakog organskog sustava prema učestalosti pojavljivanja: česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) i nepoznato (nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet; učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti, kada je bilo moguće odrediti ozbiljnost.

Organski sustav	Učestalost			
	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		infekcije gornjeg dišnog sustava	infekcije mokraćnog sustava, bronhitis, faringitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, anemija, poremećaj trombocita, poremećaj leukocita	agranulocitoza, pancitopenija, smanjen broj trombocita, snižena vrijednost hemoglobina, snižena vrijednost hematokrita
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	
Endokrini poremećaji				hiperkalemija
Poremećaji metabolizma i prehrane			hiperglikemija, hiponatrijemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hiperuricemija, giht, anoreksija, pojačan apetit, poremećaj enzima	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica, smanjenje libida	halucinacije, depresija, poremećaj spavanja, anksioznost, agitacija, apatija	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica	somnolencija	cerebrovaskularni događaj, sinkopa, mioklonus, parestezija, migrena, migrena bez aure, disgeuzija	tranzitorna ishemična ataka, cerebralno krvarenje, poremećaj ravnoteže
Poremećaji oka			blefaritis, edem konjunktive,	

			oštećenje funkcije vida, poremećaj oka	
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica	tinitus	
Srčani poremećaji		palpitacije	infarkt miokarda, ishemija miokarda, angina pectoris, srčano zatajenje, ventrikularna tahikardija, tahikardija, bradikardija	atrioventrikularni blok, srčani arest, aritmija, poremećen EKG
Krvožilni poremećaji	hipotenzija*	navala vrućine	hipertenzija, angiopatija, ortostatska hipotenzija, periferni vaskularni poremećaj, varikoziteti vena	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj	upala gornjeg dijela dišnog sustava, kongestija gornjeg dijela dišnog sustava	dispneja, epistaksa, upala ždrijela, bol u grlu, produktivni kašalj, poremećaj disanja	bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, proljev, gastrointestinalna bol, konstipacija, poremećaj probavnog sustava	hematemeza, gastritis, bolovi u abdomenu, povraćanje, dispepsija, suha usta, flatulencija	ileus, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis, hiperbilirubinemija	žutica, rezultati testova jetrene funkcije izvan normalnih granica, povećana vrijednost transaminaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip	angioedem, psorijaza, hiperhidroza, ekcem, akne, suha koža, poremećaj kože	alopecija, urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima, mišićni spazmi, bol u ekstremitetima	artralgija, bol u kostima, osteoartritis	mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			zatajenje bubrega, azotemija, poliurija, polakizurija	povećana vrijednost kreatinina u krvi, povećana vrijednost ureje u krvi
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erektilna disfunkcija		
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji			kongenitalni poremećaji arterija, ihtioza	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	opće loše stanje, bol u prsima, periferni edem, osjećati se neobično	edem, umor	pireksija
Pretrage				povećana vrijednost alkalne fosfataze u krvi, povećana vrijednost laktat dehidrogenaze u krvi, rezultati laboratorijskih testova izvan normalnih granica
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			ozljeda	

*Hipotenzija je česta u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke nakon infarkta miokarda, iz TRACE kliničkog ispitivanja (n=876). Međutim, manje je česta u bolesnika iz kliničkih ispitivanja hipertenzije (n=2520).

Niže navedene nuspojave prijavljene su s nepoznatom učestalošću prilikom korištenja lijekova iz skupine ACE inhibitora.

Organski sustav	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	hemolitička anemija, eozinofilija i/ili povećanje ANA (protutijela protiv jezgre)
Poremećaji živčanog sustava	stanje konfuzije
Poremećaji oka	zamućen vid

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	sinusitis, rinitis, glositis
Poremećaji probavnog sustava	intestinalni angioedem
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	eritema multiforme, psorijaziformni dermatitis

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja su teška hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, poremećaji elektrolita i zatajenje bubrega. Nakon predoziranja, bolesnika se mora pažljivo motriti, poželjno u jedinici intenzivne skrbi, a elektroliti i kreatinin u serumu učestalo mjeriti. Terapijski postupci ovisit će o težini simptoma. U slučaju tek nedavnog predoziranja, potrebno je poduzeti mjere za eliminaciju trandolaprila (npr. emeza, ispiranje želuca, primjena apsorbenata i natrijevog sulfata).

Nastupi li simptomatska hipotenzija, bolesnika je potrebno staviti u položaj predviđen za stanje šoka i čim prije započeti davanje fiziološke otopine ili drugih oblika plazma ekspandera. Može se razmotriti i davanje angiotenzina II. Bradikardiju ili teške vazo-vagalne reakcije treba liječiti atropinom. Potrebno je razmotriti ugradnju stimulatora srca. Nije poznato može li se trandolaprilat iz tijela ukloniti hemodijalizom.

Liječenje

Kod predoziranja preporučuje se ispiranje želuca, praćenje krvnog tlaka i nadomještanje volumena krvi u slučaju hipotenzije. Ne postoji specifični antidot za predoziranje trandolaprilom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori, čisti, ATK oznaka: C09AA10

Kapsule Trandolapril PharmaS sadrže prolijek trandolapril, nepeptidni ACE inhibitor s karboksilnom grupom, ali bez sulfhidrilne grupe u kemijskoj strukturi. Trandolapril se brzo apsorbira, a potom nespecifično hidrolizira u trandolaprilat, aktivni metabolit snažnog i dugotrajnog djelovanja.

Trandolaprilat se čvrsto vezuje za enzim konvertazu angiotenzina i zasićuje ga.

Trandolapril snižava koncentracije angiotenzina II, aldosterona i atrijskog natriuretskog faktora, a povećava aktivnost renina u plazmi i povisuje koncentracije angiotenzina I.

Stoga Trandolapril PharmaS utječe na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav koji ima važnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka i volumena krvi, i tako djeluje antihipertenzivno.

Pri uobičajenim terapijskim dozama Trandolapril PharmaS snižava krvni tlak hipertenzivnih bolesnika u ležećem i stojećem položaju. Antihipertenzivni učinak trandolaprila je vidljiv sat vremena nakon primjene s maksimalnim učinkom koji se postiže između 8 i 12 sati, a djelovanje traje najmanje 24 sata.

Tim bi se farmakološkim svojstvima moglo objasniti pozitivno djelovanje trandolaprila na regresiju srčane hipertrofije uz poboljšanje dijastoličke funkcije i elastičnosti krvnih žila u ljudi. Osim toga, u životinja je dokazano smanjenje vaskularne hipertrofije.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

Ispitivanje ONTARGET je bilo provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON- D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ispitivanje ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene trandolapril se vrlo brzo apsorbira. Apsorbira se 40 do 60% primijenjene doze, a hrana ne utječe na apsorpciju.

Maksimalne koncentracije trandolaprila u plazmi postižu se 30 minuta nakon primjene. Trandolapril se brzo odstranjuje iz plazme, a poluvrijeme eliminacije kraće je od jednog sata. Apsolutna bioraspoloživost trandolaprilata nakon uzete doze trandolaprila je 13%.

Distribucija i biotransformacija

Trandolapril se hidrolizira u trandolaprilat, specifični ACE inhibitor. Hrana nema utjecaja na količinu nastalog trandolaprilata. Medijan vršne vrijednosti koncentracije trandolaprilata u plazmi postiže se za 3 do 8 sati.

Više od 80% trandolaprila u plazmi vezano je za proteine i to nije ovisno o uzetoj dozi. Trandoprilat se s velikim afinitetom vezuje za angiotenzin-konvertirajući enzim i zasićuje ga. Veći dio trandoprilata u plazmi također se vezuje za albumine, ali ga ne zasićuje.

Nakon višekratne primjene jedanput na dan stanje dinamičke ravnoteže trandolaprilata u plazmi postiže se u prosjeku za četiri dana i kod zdravih dobrovoljaca i kod mlađih, odnosno starijih hipertenzivnih bolesnika. Efektivno vrijeme polovičnog izlučivanja trandolaprilata kreće se između 16 i 24 sata. Ovisno o dozi, završna faza polovičnog izlučivanja iznosi 47 - 98 sati. Ta završna faza vjerojatno održava kinetiku vezivanja/disocijacije kompleksa trandolaprilat-ACE.

Eliminacija

Na trandolaprilat koji se izluči mokraćom u nepromijenjenom obliku otpada 10 do 15% primijenjene doze trandolaprila. Nakon primjene radioaktivno obilježenog lijeka u mokraći ispitanika pronađeno je 33% radioaktivnosti, a u fecesu 66%.

Bubrežni klirens trandolaprilata proporcionalan je klirensu kreatinina. U bolesnika s klirensom kreatinina od 30 ml/min ili manjim, koncentracije trandolaprilata u plazmi značajno su povišene.

Poslije višekratne primjene u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom stabilne se razine također postižu u prosjeku za 4 dana neovisno o stupnju bubrežne insuficijencije.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ne postoje dodatni značajni neklinički podaci osim onih koji su već navedeni u drugim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Trandolapril PharmaS 0.5 mg tvrde kapsule

Pomoćne tvari:

- celuloza, mikrokristalična
- kukuruzni škrob
- dimetikon
- laktoza hidrat
- silicijev dioksid, koloidni
- magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanijev dioksid (E171)
- eritrozin (E127)
- boja *Sunset Yellow* (E110)
- kinolin žuta boja (E104).

Trandolapril PharmaS 2 mg tvrde kapsule

Pomoćne tvari:

- celuloza, mikrokristalična
- kukuruzni škrob
- dimetikon
- laktoza hidrat
- silicijev dioksid, koloidni
- magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

- želatina
- titanijev dioksid (E171)
- eritrozin (E127)
- boja *Sunset Yellow* (E110)

Trandolapril PharmaS 4 mg tvrde kapsule

Pomoćne tvari:

- mikrokristalična celuloza
- kukuruzni škrob
- dimetikon
- laktoza hidrat
- silicijev dioksid, koloidni
- magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

- želatina
- željezov oksid, žuti (E172)
- željezov oksid, crveni (E172)
- eritrozin (E127)
- titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj pakiranja

Trandolapril PharmaS 0,5 mg tvrde kapsule

56 (8x7) kapsula u PVC/PE/PVdC//Al blisteru

Trandolapril PharmaS 2 mg tvrde kapsule

28 (4x7) kapsula u PVC/PE/PVdC //Al blisteru

56 (8x7) kapsula u PVC/PE/PVdC //Al blisteru

Trandolapril PharmaS 4 mg tvrde kapsule

28 (4x7) kapsula u PVC/PE/PVdC//Al blisteru

56 (8x7) kapsula u PVC/PE/PVdC//Al blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.

Radnička cesta 47

10 000 Zagreb

Tel.: +385 1 5509 375

Fax.: +385 1 6285 222

E-mail: info@pharmas.hr

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Trandolapril PharmaS 0,5 mg tvrde kapsule: HR-H-124179389

Trandolapril PharmaS 2 mg tvrde kapsule: HR-H-286775784

Trandolapril PharmaS 4 mg tvrde kapsule: HR-H-737815570

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. lipnja 2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. listopada 2021.