

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tomalon 0,5 mg trde kapsule
Tomalon 2 mg trde kapsule
Tomalon 4 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje:
0,5 mg trandolaprila
2,0 mg trandolaprila
4,0 mg trandolaprila

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 24 mg laktoze monohidrata.

Ena **0,5-mg** kapsula vsebuje 0,64 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Ena **2-mg** kapsula vsebuje 1,26 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

0,5 mg: kapsula velikosti št. 2 s svetlo škrlatnim pokrovčkom in živo rumenim telesom

2 mg: kapsula velikosti št. 2 s svetlo škrlatnim pokrovčkom in telesom

4 mg: kapsula velikosti št. 2 s svetlo oranžnim pokrovčkom in telesom

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- blaga ali zmerna hipertenzija
- disfunkcija levega prekata po akutnem miokardnem infarktu

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Hipertenzija:

Priporočeni začetni odmerek za odrasle, ki ne jemljejo diuretikov, brez kongestivnega srčnega popuščanja in brez ledvičnega ali jetrnega popuščanja je 0,5 mg v obliki enkratnega dnevnega odmerka. Z odmerkom 0,5 mg bo dosežen terapevtski odziv le pri manjšem številu bolnikov. Odmerek je treba postopoma podvajati v časovnih intervalih od 2 do 4 tednov, glede na bolnikov odziv, do maksimalnega odmerka 4 mg v obliki enkratnega dnevnega odmerka.

Običajen vzdrževalni odmerek je 1-2 mg v obliki enkratnega dnevnega odmerka. Če je bolnikov odziv pri odmerku 4 mg trandolaprila še vedno nezadovoljiv, je treba razmisliti o kombinirani terapiji z diuretiki in zaviralci kalcijevih kanalčkov.

Disfunkcija levega prekata po akutnem miokardnem infarktu:

Po akutnem miokardnem infarktu lahko začnemo zdravljenje po tretjem dnevu in takoj, ko so doseženi potrebni pogoji za zdravljenje (stabilna hemodinamika in obvladovanje kakršne koli rezidualne ishemije). Začetni odmerek mora biti majhen (glejte poglavje 4.4), zlasti če ima bolnik pri uvajanju zdravljenja normalen ali nizek krvni tlak. Začetni odmerek zdravila naj bo 0,5 mg dnevno (24 ur). Odmerek se lahko postopoma povečuje do največ 4 mg dnevno v obliki enkratnega dnevnega odmerka. Omenjeno povečevanje odmerka lahko začasno ustavimo, na primer v primeru simptomatske hipotenzije.

Zdravljenje se mora začeti v bolnišnici pod strogim nadzorom, zlasti je potrebno nadzorovati krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

V primeru hipotenzije je treba previdno ovrednotiti vsa sočasna hipotenzivna zdravljenja (na primer vazodilatatorji, kot so nitrati, diuretiki) in, če je mogoče, zmanjšati njihove odmerke. Odmerek trandolaprila zmanjšamo le, če so ti ukrepi nezadostni ali jih ni mogoče izvesti.

V primeru predhodnega zdravljenja z diuretiki so potrebni posebni previdnostni ukrepi: Priporočljivo je ali ukiniti diuretično zdravljenje vsaj 72 ur pred začetkom zdravljenja s trandolaprilom in/ali začeti z odmerkom 0,5 mg dnevno. V tem primeru je treba odmerek prilagoditi v skladu z bolnikovim odzivom. Če je zdravljenje z diuretikom potrebno nadaljevati, je nujen zdravniški nadzor.

Predhodno zdravljenje z diuretiki:

Bolnikom, pri katerih obstaja tveganje zaradi spodbujenega sistema renin-angiotenzin (npr. bolniki s pomanjkanjem tekočine ali natrija), moramo diuretik ukiniti 2-3 dni pred začetkom zdravljenja z 0,5 mg trandolaprila, da bi zmanjšali možnost simptomatske hipotenzije. Če je potrebno, se lahko diuretik kasneje spet uvede.

Srčno popuščanje:

Pri hipertenzivnih bolnikih, ki imajo tudi kongestivno srčno popuščanje, bodisi povezano z ledvičnim popuščanjem bodisi brez njega, so po zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) opazili simptomatsko hipotenzijo. Pri teh bolnikih moramo zdravljenje začeti pod strogim zdravniškim nadzorom v bolnišnici z odmerkom 0,5 mg trandolaprila enkrat dnevno.

Okvarjeno delovanje ledvic:

Pri očistku kreatinina 0,2-0,5 ml/s (10-30 ml/min) je treba zdravljenje začeti z dnevnim odmerkom 0,5 mg. Če je potrebno, lahko odmerek povečamo na 1 mg dnevno v obliki enkratnega odmerka. Pri očistku kreatinina pod 0,2 ml/s (10 ml/min) in pri bolnikih na hemodializi je odmerek 0,5 mg dnevno v obliki enkratnega odmerka. Pri teh bolnikih je potrebno redno spremljati vrednosti serumskega kalija in serumskega kreatinina.

Renovaskularna hipertenzija:

Zdravljenje se začne z odmerkom 0,5 mg dnevno. Odmerek moramo prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka.

Prilagoditev odmerjanja pri okvari jeter:

Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter zmanjšanje presnovnega očistka osnovne spojine trandolaprila in aktivnega metabolita trandolaprilata vodi v obsežno povišanje koncentracije trandolaprila v plazmi in v manjši meri povišanje koncentracije trandolaprilata. Zdravljenje s trandolaprilom je treba zato začeti z odmerkom 0,5 mg enkrat dnevno pod skrbnim zdravniškim nadzorom (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Ker so izkušnje z zdravljenjem otrok nezadostne, se tega zdravila ne sme dajati otrokom.

Starostniki

Zmanjšanje odmerka običajno ni potrebno. Farmakokinetične študije pri hipertenzivnih bolnikih nad 65 let, ki imajo za svoja leta normalno delovanje ledvic, kažejo, da prilagoditev odmerka ni potrebna.

Ker so lahko nekateri starejši bolniki posebno občutljivi na zaviralce ACE, je priporočljivo na začetku uporabiti nizke odmerke in spremljati odziv krvnega tlaka in delovanje ledvic.

Pri starejših bolnikih, ki jemljejo diuretike in imajo hkrati kongestivno srčno popuščanje ali ledvično ali jetrno popuščanje, je potrebna previdnost. Odmerek moramo prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka.

Način uporabe

peroralna uporaba

Trandolapril se lahko vzame pred, med ali po obroku.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge zaviralce ACE ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- angionevrotični edem (na primer Quinckejev edem), povezan s predhodno uporabo zaviralca ACE, v anamnezi;
- dedni ali idiopatski angionevrotični edem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- sočasna uporaba zdravila Tomalon in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Trandolapril se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za hipotenzijo in/ali ledvično popuščanje

Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov so v redkih primerih po prvem odmerku ali po povečanju odmerka opazili simptomatsko hipotenzijo. Pod določenimi pogoji, zlasti v primeru hudega pomanjkanja tekočine in natrija (dieta z nizko vsebnostjo soli, dolgotrajno zdravljenje z diuretiki, dializa, driska ali bruhanje), zožitve ledvične arterije, srčnega popuščanja in ciroze jeter z edemi in/ali ascitesom, se pojavi izrazita aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ki ga povzročijo zaviralci ACE, lahko povzroči hudo arterijsko hipotenzijo in/ali funkcionalno ledvično popuščanje, zlasti pri prvem odmerjanju, ko odmerek povečujemo in med prvima dvema tednoma zdravljenja. Huda hipotenzija lahko povzroči omedlevico in/ali ishemične lezije v organih z arterijskimi motnjami (na primer akutni miokardni infarkt, možganska kap).

Pri takih bolnikih s tveganjem, vključno s tistimi, ki imajo angino pectoris ali možganskožilne bolezni, moramo zdravljenje s trandolaprilom začeti pod strogim zdravniškim nadzorom z majhnimi odmerki in s previdnim prilagajanjem odmerka. V primeru predhodnega zdravljenja z diuretiki je priporočljivo diuretično zdravljenje ukiniti vsaj 72 ur pred uvedbo zdravljenja s trandolaprilom in začeti z odmerkom 0,5 mg dnevno (glejte poglavje 4.5).

Pred uvedbo zdravljenja s trandolaprilom je treba odpraviti pomanjkanje tekočine in soli.

Če se pri bolniku med zdravljenjem pojavi arterijska hipotenzija ali ledvično popuščanje, bo morda potrebno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje s trandolaprilom in/ali z diuretiki.

Arterijska hipotenzija, ki se pojavi po začetnem odmerku, ne izključuje nadaljnjega zdravljenja s trandolaprilom, če se odmerek pazljivo prilagaja.

Če se pojavi simptomatska hipotenzija, moramo bolnika namestiti v ležeč položaj na hrbet in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Če je prisotna bradikardija, bo morda potrebno tudi intravensko dajanje atropina.

Bolniki z renovaskularno hipertenzijo

Renovaskularno hipertenzijo se zdravi z revaskularizacijo.

Kljub temu pa so zaviralci ACE lahko koristni, dokler revaskularizacija ne začne učinkovati ali če je ni mogoče izvesti. Pri bolnikih s predhodno enostransko ali obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij, ki jih zdravimo z zaviralci ACE, je prisotno povečano tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in ledvično popuščanje. Diuretiki lahko to tveganje še dodatno povečajo. Zmanjšano delovanje ledvic se lahko pojavi že pri majhnih spremembah serumskega kreatinina, tudi pri bolnikih z enostransko zožitvijo ledvične arterije. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti v bolnišnici pod strogim zdravniškim nadzorom in z majhnimi odmerki ter s previdnim prilagajanjem odmerkov. Zdravljenje z diuretiki je treba ukiniti ter v prvih tednih zdravljenja spremljati delovanje ledvic in vrednosti serumskega kalija.

Ocena delovanja ledvic

Ocena bolnikovega stanja mora vključevati oceno delovanja ledvic pred uvedbo zdravljenja in med njim. Če je pred zdravljenjem prisotna okvara ledvic ali če uporabljamo relativno velike odmerke, se lahko pojavi proteinurija.

Bolniki z ledvičnim popuščanjem

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je treba zmanjšati odmerek, če je očistek kreatinina $\leq 0,5$ ml/s (≤ 30 ml/min) (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je priporočljivo skrbno spremljati delovanje ledvic in vrednosti serumskega kalija v prvih tednih zdravljenja in tudi kasneje, če je potrebno. Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez predhodne diagnoze ledvične bolezni se lahko pojavijo povišane vrednosti serumske sečnine in serumskega kreatinina, če dajemo trandolapril sočasno z diuretiki. Lahko se pojavi proteinurija.

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem, s kongestivnim srčnim popuščanjem ali z enostransko ali obojestransko zožitvijo ledvičnih arterij, v primeru da ima bolnik eno samo ledvico kot tudi po presaditvi ledvice, je prisotno tveganje za okvaro delovanja ledvic. Okvara delovanja ledvic je po ukinitvi zdravljenja reverzibilna, če jo zgodaj prepoznamo.

Presaditev ledvic

O uporabi trandolaprila pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico, ni izkušenj. Zato se zdravljenja s trandolaprilom pri njih ne priporoča.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Ker je trandolapril predzdravilo, ki se do svoje aktivne oblike presnovi v jetrih, sta zlasti potrebna previdnost in skrbno spremljanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

Odpoved jeter

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in nadaljuje v nenadno nekrozo jeter in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolnikom, ki prejemajo zaviralce ACE, pri katerih se pojavi zlatenica ali povišane vrednosti jetrnih encimov, moramo zaviralca ACE ukiniti in jih ustrezno spremljati.

Preobčutljivost/Angioedem

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno s trandolaprilom, so poročali o primerih edemov obraza, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla, pa tudi okončin. Angioedem se lahko pojavi zlasti v prvih tednih zdravljenja. Le redkokdaj se pojavi po dolgotrajnem zdravljenju z zaviralcem ACE.

V takih primerih moramo zdravljenje s trandolaprilom ukiniti in bolnika spremljati, dokler edem ne izgine. Če je edem lokaliziran samo na obraz, običajno izgine brez zdravljenja, pri lažšanju simptomov pa so lahko koristni antihistaminiki.

Edem, ki vključuje obraz in grlo, je lahko smrtno nevaren. Otekanje jezika, glotisa ali grla lahko povzroči zaporo dihalnih poti, zato se mora v takšnem primeru hitro subkutano dati 0,1-% raztopino adrenalina (0,3-0,5 ml) in, če je primerno, izvesti druge zdravniške ukrepe.

Po takšni reakciji zdravljenja z zaviralcem ACE ne smemo ponovno uvesti. Pri bolnikih s predhodnim Quinkejevimi edemom, ki se ni pojavil v povezavi z zdravljenjem z zaviralcem ACE, je tveganje za ponoven Quinkejev edem, če jih zdravimo z zaviralcem ACE, večje (glejte poglavje 4.3).

Dokazali so, da zaviralci ACE bolj pogosto povzročajo angioedem pri temnopoltih bolnikih kot pri ostalih bolnikih.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so zelo redko poročali o angioedemu črevesa. Ti bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (s slabostjo ali z bruhanjem ali brez njiju), nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s postopki, kot sta računalniška tomografija trebuha in ultrazvočni pregled ali med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, moramo pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa (glejte 4.8).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku trandolaprila. Zdravljenja s trandolaprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - *mammalian Target of Rapamycin*) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Razlike med rasami

Kot velja za ostale zaviralce ACE, lahko trandolapril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri temnopoltih kot pri netemnopoltih bolnikih. To je lahko posledica večje pogostnosti stanj z nizko vrednostjo renina pri hipertenzivnih temnopoltih bolnikih.

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralcem ACE se lahko pojavi suh in neproduktiven kašelj, ki izgine po prekinitvi zdravljenja. Če je zdravljenje z zaviralcem ACE nujno, lahko razmislimo o ponovni uvedbi zdravljenja.

Pri diferencialni diagnozi kašlja moramo upoštevati tudi kašelj, povzročen z zaviralcem ACE.

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije zajemajo ledvično popuščanje, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, sočasne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, metabolno acidozo in sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), prehranskih dopolnil s kalijem (vključno z nadomestki soli), in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povišanjem koncentracije kalija v serumu (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol) in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev. Uporaba dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic privede do znatnega povečanja koncentracije kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči hude aritmije, včasih tudi s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Kirurški poseg/anestezija

Ob večjem kirurškemu posegu ali ob anesteziji s potencialno hipotenzivnimi učinkovinami lahko zaviralci ACE povzročijo hudo arterijsko hipotenzijo, ki jo lahko uravnamo z ekspanderji plazme. Če zdravljenja z zaviralcem ACE ni mogoče prekiniti, je treba tekočine dodajati previdno.

Zožitev aorte/hipertrofična kardiomiopatija

Pri bolnikih z zožitvijo aorte ali zaporo v iztočnem delu levega prekata moramo zaviralce ACE uporabljati zelo previdno.

Nevtropenija/agranulocitoza

V zelo redkih primerih so po zdravljenju z zaviralci ACE, danimi v velikih odmerkih in/ali bolnikom z ledvičnim popuščanjem, zlasti v povezavi z boleznimi vezivnega tkiva (na primer diseminiranim eritematoznim lupusom in s sklerodermo) kot tudi z imunosupresivno terapijo z učinkovinami s potencialnim tveganjem za levkopenijo, opažali nevtropenijo/agranulocitozo. Po ukinitvi zaviralca ACE je nevtropenija reverzibilna. Pojav nevtropenije/agranulocitoze je mogoče preprečiti s skrbnim upoštevanjem priporočenega odmerka. Če menimo, da je zdravljenje z zaviralcem ACE pri bolnikih s takšnim tveganjem potrebno, moramo skrbno pretehtati razmerje med tveganjem in koristjo. Pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo (na primer eritematoznim lupusom in sklerodermo), zlasti v povezavi z okvarjenim delovanjem ledvic in s sočasnim zdravljenjem, zlasti s kortikosteroidi in z antimetaboliti, ali z zdravljenjem z alopurinolom ali s prokainamidom, moramo po potrebi redno spremljati število belih krvnih celic ter koncentracijo beljakovin v urinu.

Proteinurija

Zlasti pri bolnikih z obstoječo okvaro delovanja ledvic ali pri tistih, ki se zdravijo z relativno velikimi odmerki zaviralcev ACE, se lahko pojavi proteinurija. Pri bolnikih s klinično pomembno proteinurijo (več kot 1 g/dan) se sme trandolapril uporabljati le po kritični presoji razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo s strupom kožekrilcev

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupom kožekrilcev, so se v redkih primerih pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo jemanja zaviralca ACE pred vsako desenzibilizacijo.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom, so se v redkih primerih pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo jemanja zaviralca ACE pred vsako aferezo.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih na dializi z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69®), ki so bili sočasno zdravljeni z zaviralcem ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri tovrstnih bolnikih moramo premisliti o uporabi bodisi druge vrste dializnih membran bodisi antihipertenzivnih učinkovin iz drugega razreda.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s peroralnimi antidiabetiki ali z insulinom, moramo v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE pazljivo spremljati glikemijo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Obstajajo dokazi, da se pri sočasni uporabi zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojno zaviranje RAAS s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljivo (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je dvojno zaviranje nujno potrebno, mora takšno zdravljenje potekati pod nadzorom zdravnika specialista, bolnika pa je treba pogosto in skrbno spremljati glede delovanja ledvic, vrednosti elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Interakcije

Tega zdravila V SPLOŠNEM NI PRIPOROČLJIVO jemati v kombinaciji z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, s kalijevimi solmi in z litijem (glejte poglavje 4.5).

Vsebnost laktoze

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s trandolaprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi trandolaprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija trandolaprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Litij

Povišanje koncentracije litija, lahko tudi do toksičnih koncentracij (zmanjšano izločanje litija preko ledvic).

Uporabe trandolaprila z litijem ne priporočamo, če pa se kombinacija izkaže za nujno, je potrebno skrbno spremljati vrednosti litija v serumu.

Tiazidi in diuretiki zanke

Pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, zlasti pri bolnikih, ki so z zdravljenjem začeli pred kratkim, ali pri bolnikih s pomanjkanjem tekočine in/ali soli, se lahko po uvedbi zdravljenja z zaviralcem ACE pojavi hud padec krvnega tlaka in/ali prerrenalna ledvična odpoved. Tveganje za hipotenzivne epizode lahko

zmanjšamo z ukinitvijo diuretikov, s predhodno povečanim vnosom soli ali z začetkom zdravljenja z manjšimi začetnimi odmerki zaviralca ACE. Nadaljnje povečanje odmerka moramo izvesti previdno. Trandolapril lahko zmanjša izgubo kalija, povzročeno s tiazidi in z diuretiki zanke.

Učinkovine za zniževanje krvnega tlaka

Kombinacija trandolaprila in drugih antihipertenzivnih učinkovin lahko poveča antihipertenzivni odziv na zaviralce ACE.

Antipsihotične učinkovine

Ob sočasni uporabi se lahko pojavi ortostatska hipotenzija.

Alopurinol, prokainamid, citostatične ali imunosupresivne učinkovine, sistemski kortikosteroidi

Če jih uporabljamo sočasno z zaviralci ACE, lahko povečajo tveganje za levkopenijo.

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/dan

Če zaviralce ACE dajemo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. z acetilsalicilno kislino s protivnetnim odmerjanjem, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko vodi v povečano tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic, in povečanje kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno obstoječim zmanjšanim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba dajati previdno, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo dobivati zadosti tekočine, razmisliti pa je treba o spremljanju delovanja ledvic po začetku sočasne zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Antidiabetiki (insulin, hipoglikemični sulfonamidi)

Čeprav v kliničnih študijah niso opazili povečanega tveganja za hipoglikemijo pri diabetikih, zdravljenih z insulinom ali s peroralnimi antidiabetiki in sočasno z zaviralcem ACE, so pri teh bolnikih poročali o primerih hipoglikemij. Zato moramo pri diabetikih skrbno spremljati vrednosti glukoze v krvi, zlasti na začetku zdravljenja ali ob povečanju odmerka zaviralca ACE.

Antacidi

Sočasna uporaba lahko povzroči zmanjšano absorpcijo zaviralcev ACE. Zato naj med uporabo trandolaprila in antacidov pretečeta vsaj dve uri.

Uporaba visokopretočnih poliakrilonitrilnih membran pri hemodializi

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah na visokopretočne poliakrilonitrilne membrane, ki se uporabljajo pri hemodializi. Kot pri drugih antihipertenzivih iz tega kemijskega razreda se tej kombinaciji pri predpisovanju zaviralcev ACE ledvičnim bolnikom na dializi izogibajte.

Dvojno zaviranje RAAS z antagonisti angiotenzina II, zaviralci ACE ali aliskirenom

Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da je dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena povezano z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), v primerjavi z uporabo enega samega zdravila, ki vpliva na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Odsotnost interakcij z drugimi zdravili

V študijah na zdravih prostovoljcih niso opazili farmakokinetičnih interakcij, če so trandolapril kombinirali z digoksinom, s furosemidom, z nifedipinom, glibenklamidom, s propranololom ali cimetidinom. Ob sočasni uporabi trandolaprila se antikoagulacijske lastnosti varfarina niso spremenile.

Pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu niso opazili kliničnih interakcij, če so trandolapril dajali sočasno s trombolitiki, z acetilsalicilno kislino, zaviralci receptorjev beta, s kalcijevimi antagonisti, z nitrati, antikoagulantami, diuretiki ali digoksinom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Razen v primerih, ko se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE nujno, je pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, treba preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcu ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči okvare pri plodu človeka (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija in hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti zaviralcu ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker ni na voljo podatkov glede uporabe trandolaprila med dojenjem, uporaba trandolaprila ni priporočljiva. Bolje je uporabiti alternativna zdravila z boljše uveljavljenim varnostnim profilom v obdobju dojenja, zlasti pri dojenju novorojenčka ali prezgodaj rojenega otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi različnega odziva posameznikov na zdravljenje z zaviralcem ACE je sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji lahko zmanjšana.

Zlasti na začetku zdravljenja, po povečanju odmerka ali med sočasno uporabo alkohola lahko trandolapril v manjši ali zmerni meri vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni spodaj po naslednjih kriterijih: zelo pogosti ($\geq 1/10$) pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana pogostnost	agranulocitoza, levkopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost	alergijske reakcije, vključno s pruritusom in kožnim izpuščajem
Presnovne in prehranske motnje	
neznana pogostnost	hiperkaliemija
Psihiatrične motnje	
redki – zelo redki ($< 1/1.000$)	živčnost, težave s spanjem, somnolenca
Bolezni živčevja	

pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	glavobol, omotica
Srčne bolezni	
občasni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	palpitacije
Žilne bolezni	
pogosti – zelo pogosti ($> 1/100$)	arterijska hipotenzija
neznana pogostnost	možganska kap, sinkopa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	kašelj
redki – zelo redki ($< 1/1.000$)	razdraženost grla, izcedek iz nosu
neznana pogostnost	dispneja, bronhitis
Bolezni prebavil	
občasni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	navzea
redki – zelo redki ($< 1/1.000$)	bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, zaprtje, dispepsija
neznana pogostnost	suhost ust, pankreatitis

Bolezni kože in podkožja	
občasni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	pruritus, kožni izpuščaj
redki – zelo redki ($< 1/1.000$)	angioedem, močnejše potenje, koprivnica
neznana pogostnost	alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
redki – zelo redki ($< 1/1.000$)	mialgija
Bolezni sečil	
neznana pogostnost	funkcionalna ledvična insuficienca, proteinurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	astenija
občasni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	splošno slabo počutje
redki – zelo redki ($< 1/1.000$)	vročinski oblivi
neznana pogostnost	povišana telesna temperatura
Preiskave	
neznana pogostnost	povišanje koncentracije sečnine in kreatinina v serumu, zmanjšano število trombocitov, povečanje vrednosti jetrnih encimov (vključno z AST in ALT)

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zaviralcev ACE kot celotne skupine (pogostnost ni podana):

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:
pancitopenija

Srčne bolezni:
angina pectoris, miokardni infarkt, atrioventrikularni blok, bradikardija, srčni zastoj, tahikardija

Žilne bolezni:
možganska krvavitev, prehodna ishemija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:
sinuzitis, rinitis, glositis, bronhospazem

Bolezni prebavil:
ileus

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:
holestatska zlatenica, hepatitis

Bolezni kože in podkožja:
multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, psoriasi podobni izpuščaji in alopecija

Preiskave:
Znižane vrednosti hemoglobina in hematokrita. Pri nekaterih bolnikih s prirojenim pomanjkanjem encima G-6 PDH (glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze) so med zdravljenjem z zaviralci ACE poročali o povišani koncentraciji bilirubina v serumu in hemolitični anemiji. Pri zdravljenju z zaviralci ACE so občasno poročali o povečanju titra protijedrnih protiteles (ANA).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Največji odmerki, uporabljeni v kliničnih študijah, so 32 mg (enkratni odmerki, dani zdravim prostovoljcem) oziroma 16 mg (ponavljajoči se odmerki, dani hipertenzivnim bolnikom). Simptomi prevelikega odmerjanja so huda hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, motnje elektrolitov in odpoved ledvic.

Zdravljenje:

Po zaužitju prevelikega odmerka moramo bolnika skrbno spremljati, najbolje v enoti intenzivne nege. Pogosto moramo meriti koncentracije elektrolitov in kreatinina v serumu. Postopki zdravljenja so odvisni od resnosti simptomov. Če je do zaužitja prišlo nedavno, moramo razmisliti o možnosti izpraznitve želodca. V primeru simptomatske hipotenzije moramo bolnika namestiti v položaj za šok. Hudo hipotenzijo lahko odpravimo s fiziološko raztopino ali z drugimi oblikami ekspanderjev plazme. Potrebno je preučiti možnost zdravljenja z angiotenzinom II.

Trandolaprilat se lahko iz telesa odstrani s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci ACE, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09AA10

Trandolapril je predzdravilo, ki se hitro in nespecifično hidrolizira do svojega močnega, dolgodelujočega aktivnega presnovka trandolaprilata (drugi presnovki so neaktivni) in deluje kot peroralno aktiven zaviralec encima angiotenzinske konvertaze (zaviralec ACE) brez sulfhidrilne skupine. Poleg zaviranja ACE v plazmi je trandolapril v eksperimentalnih pogojih pokazal zaviranje ACE v tkivih (zlasti v tkivih žil, srca in nadledvičnih žlez). Klinični pomen zaviranja ACE v tkivih pri ljudeh še ni raziskan.

Encim angiotenzinska konvertaza je peptidil-dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II in pospešuje presnovo bradikinina v neaktivne presnovke.

Majhni odmerki trandolaprila povzročijo močno zaviranje ACE, kar zmanjša nastajanje angiotenzina II, zmanjša izločanje aldosterona in poveča aktivnost renina v plazmi z zaviranjem negativne povratne zanke.

Trandolapril tako uravnava sistem renin-angiotenzin-aldosteron, ki ima pomembno vlogo v regulaciji volumna krvi in krvnega tlaka.

Drugi mehanizmi delovanja, ki so morda tudi pomembni za vazodilatacijsko aktivnost zaviralcev ACE, so zaviranje razgradnje bradikinina, sproščanje prostaglandina in zmanjšanje aktivnosti simpatičnega živčnega sistema.

Lastnosti trandolaprila bi lahko pojasnile tudi zmanjšanje srčne hipertrofije z izboljšanjem diastolične funkcije ter izboljšanje elastičnosti arterij. Pri živalih so ugotovili tudi zmanjšanje žilne hipertrofije.

Padca perifernega upora, povzročene s trandolaprilom, ne spremljata niti zadrževanje tekočine in soli niti tahikardija.

Pri hipertenzivnih bolnikih trandolapril zniža sistolični in diastolični krvni tlak. Trandolapril ima antihipertenzivno delovanje, ki je neodvisno od koncentracije renina v plazmi.

Pri ljudeh je antihipertenzivni učinek trandolaprila opazen približno v eni uri po zaužitju in traja najmanj 24 ur, kar omogoča odmerjanje enkrat na dan. Trandolapril ne vpliva na cirkadiani (24-urni) ritem krvnega tlaka.

Antihipertenzivni učinek se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja brez razvoja tolerance. Po prekinitvi zdravljenja ni povratnega učinka. Zdravljenje s trandolaprilom je izboljšalo ocene pri vrednotenju kakovosti življenja.

Kombinacija z diuretikom ali antagonistom kalcijevih kanalčkov okrepi antihipertenziven učinek trandolaprila.

Multicentrična, s placebom nadzorovana klinična študija je bila izvedena na bolnikih z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu. Skupno so 1.749 bolnikov randomizirali na skupini, ki sta od tretjega dneva po miokardnem infarktu prejeli bodisi placebo bodisi trandolapril. Bolnike so spremljali najmanj 24 mesecev.

Rezultat zdravljenja s trandolaprilom je bilo 22-% zmanjšanje skupne umrljivosti, 25-% zmanjšanje srčnožilne umrljivosti, 24-% zmanjšanje tveganja za nenadno smrt, 29-% zmanjšanje pojavnosti hude ali rezistentne srčne insuficience in 14-% zmanjšanje pojavnosti ponovnega miokardnega infarkta.

V primerjavi s placebom so imeli bolniki, zdravljeni s trandolaprilom, bistveno manj kliničnih znakov srčnega popuščenja, perifernega edema, dispneje, ortopneje, paroksizmalne nočne dispneje in utrujenosti.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzina II so raziskali v dveh obsežnih randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih (ONTARGET (*“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”*) in VA NEPHRON-D (*“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”*)).

Študija ONTARGET je bila izvedena pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali s sladkorno boleznijo tipa 2 s pridruženimi znaki okvare tarčnih organov. Študija VA NEPHRON-D je bila izvedena pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Ti študiji nista pokazali pomembnega koristnega vpliva na ledvične in/ali kardiovaskularne izide ter umrljivost, opazili pa so povečano tveganje za pojav hiperkaliemije, akutne okvare ledvic in/ali hipotenzije v primerjavi z monoterapijo. Ti rezultati so, glede na podobne farmakodinamične lastnosti, pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzina II.

Zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II se zato pri bolnikih z diabetično nefropatijo ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (*“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”*) je bila zasnovana za ovrednotenje koristi dodatka aliskirena k standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obema. Zaradi povečanega tveganja za neželene izide je bila študija prekinjena predčasno. V skupini, ki je prejela aliskiren, je bila

umrljivost zaradi kardiovaskularnih vzrokov in možganske kapi številčno pogostejša kot v skupini, ki je prejela placebo. V skupini, ki je prejela aliskiren, so pogosteje poročali tudi o neželenih učinkih in resnih opazovanih neželenih učinkih (hiperkaliemija, hipotenzija in motnje delovanja ledvic) kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Trandolapril se po peroralni uporabi hitro absorbira. Absorbirana količina ustreza 40 do 60 % zaužitega odmerka in nanjo zaužitje hrane ne vpliva. Približno 36 % absorbirane količine se pretvori v trandolaprilat. Biološka uporabnost trandolaprilata po peroralni uporabi trandolaprila je približno 13 %.

Porazdelitev - biotransformacija - izločanje

Najvišja koncentracija trandolaprila v plazmi je dosežena približno 30 minut po zaužitju. Trandolapril iz plazme hitro izgine. Razpolovni čas je krajši od ene ure.

Trandolapril se hidrolizira do aktivnega presnovka trandolaprilata, specifičnega zaviralca ACE (angiotenzinske konvertaze). Na količino nastalega trandolaprilata vnos hrane ne vpliva. Najvišja koncentracija trandolaprilata v plazmi je dosežena 4 do 6 ur po zaužitju.

V plazmi je trandolaprilat v več kot 80 % vezan na beljakovine. Gre za vezavo z veliko afiniteto za ACE, pri kateri pride do nasičenja. Trandolaprilat je vezan tudi na albumin, in sicer z vezavo, pri kateri do nasičenja ne pride.

Po ponavljajočem odmerjanju enkratnih dnevni odmerkov trandolaprilata je stanje dinamičnega ravnovesja v povprečju doseženo v štirih dneh, in sicer tako pri zdravih prostovoljcih in pri mladih ali starejših hipertenzivnih bolnikih kot tudi pri bolnikih s srčno insuficienco. Dejanski razpolovni čas nakopičenega trandolaprilata je od 16 do 24 ur.

10-15 % zaužitega odmerka se v urin izloči v obliki nepresnovljenega trandolaprilata. Po peroralnem vnosu radioaktivno označenega zdravila najdemo 33 % zdravila v urinu in 66 % v blatu.

Ledvično popuščanje:

Ledvični očistek trandolaprilata (približno 70 ml/min) je sorazmeren očistku kreatinina. Koncentracije trandolaprilata v plazmi so značilno višje pri bolnikih z očistkom kreatinina ≤ 30 ml/min in pri bolnikih na hemodializi. Pri teh bolnikih priporočamo prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Po ponavljajočem odmerjanju pri bolnikih s kroničnim ledvičnim popuščanjem je stanje dinamičnega ravnovesja prav tako doseženo približno v štirih dneh, ne glede na stopnjo ledvične okvare.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Učinki vključujejo anemijo ter draženje želodca in želodčne razjede.

Študije reproduktivne toksičnosti so pokazale vpliv na razvoj ledvic pri mladih podgan s povečano pojavnostjo razširitve ledvičnega meha po odmerkih najmanj 10 mg/kg/dan, vendar pa vpliva na normalen razvoj potomcev ni bilo.

Trandolapril ni bil mutagen ali karcinogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dimetikon
mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
predgelirani škrob (rastlinski-koruzni)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica 0,5-mg kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
eritrozin (E127)
sončno rumeno FCF (E110)
kinolinsko rumeno (E104)

Ovojnica 2-mg kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
eritrozin (E127)
sončno rumeno FCF (E110)

Ovojnica 4-mg kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
eritrozin (E127)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC/Al)

Velikosti pakiranja:

0,5 mg: 28, 30, 56, 60

2,0 mg: 28, 30, 56, 60

4,0 mg: 28, 30, 56, 60

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Češka

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/01538/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06. 08. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 03. 10. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 7. 2019