

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gopten 2 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 2,0 mg trandolaprila.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

laktoza monohidrat 54,50 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trda želatinska kapsula, z rdečim neprozornim pokrovčkom in rdečim neprozornim telesom kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna hipertenzija

Omejeno črpalno delovanje levega srčnega prekata po miokardnem infarktu pri klinično stabilnih bolnikih z iztisnim deležem 35 % ali manj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Opozorilo

Zlasti pri bolnikih s pomanjkanjem soli in/ali tekočine (npr. zaradi bruhanja/driske, zdravljenja z diuretiki), hkrati prisotnim srčnim popuščanjem, disfunkcijo levega prekata po miokardnem infarktu ali hudo hipertenzijo se lahko na začetku zdravljenja z zdravilom Gopten krvni tlak čezmerno zniža.

Če je mogoče, je treba pomanjkanje soli in/ali tekočine pred začetkom zdravljenja z zdravilom Gopten odpraviti oz. obstoječe zdravljenje z diuretiki zmanjšati ali po potrebi prekiniti.

Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti z najmanjšim enkratnim odmerkom 0,5 mg trandolaprila zjutraj.

Po prvem odmerku, pa tudi po zvečanju odmerka zdravila Gopten in/ali diuretikov zanke, ti bolniki približno 6 ur potrebujejo zdravniški nadzor za preprečitev nekontrolirane hipotenzivne reakcije.

Pri bolnikih z maligno hipertenzijo, disfunkcijo levega prekata po miokardnem infarktu ali sočasnim hudim srčnim popuščanjem je treba zdravljenje z zdravilom Gopten začeti hospitalno.

Odmerjanje

Esencialna hipertenzija

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek za odrasle, ki ne jemljejo diuretikov, nimajo kongestivnega srčnega popuščanja in nimajo okvare ledvic ali jeter, je od 0,5 mg do 1 mg in vse do 2 mg v enem dnevnem odmerku. Bolniki črne rase običajno potrebujejo začetni odmerek 2 mg. Odmerek 0,5 mg doseže terapevtski odziv le pri manjšini bolnikov. Odmerek je treba podvajati korakoma v presledkih od 2 do 4 tedne, upoštevaje bolnikov odziv, in sicer do največ 4 mg v enem dnevnem odmerku.

Običajen razpon vzdrževalnih odmerkov je od 1 do 2 mg na dan v enem dnevnem odmerku. Če se bolnik ne odzove dovolj niti na odmerek 4 mg zdravila Gopten, pride v poštev kombinirano zdravljenje (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih z normalno ledvično funkcijo prilagoditev odmerka ni potrebna.

Omejeno črpalno delovanje levega srčnega prekata po srčnem infarktu pri klinično stabilnih bolnikih z iztisnim deležem 35 % ali manj

Zdravljenje se ne sme začeti prej kot 3. dan po srčnem infarktu. Začetni odmerek je 0,5 mg trandolaprila 1-krat na dan. Če bolnik ta odmerek dobro prenese, naj bi odmerek naslednji dan povečali na 1 mg trandolaprila v enkratnem odmerku. Odvisno od prenašanja naj bi odmerek nato postopoma povečevali do največjega vzdrževalnega odmerka 2 kapsuli zdravila Gopten 2 mg (4 mg trandolaprila) 1-krat na dan.

Ob pojavu simptomatske hipotenzije je mogoče povečevanje odmerka prehodno prekiniti. V primeru takšne hipotenzije je treba pretehtati vse spremljajoče antihipertenzivno zdravljenje (npr. nitrate, diuretike) in po potrebi zmanjšati njihov odmerek. Odmerek zdravila Gopten naj bi zmanjšali le, če omenjeni ukrepi niso učinkoviti ali ne pridejo v poštev.

Bolniki z okvaro ledvic

Odmerjanje pri zmerno prizadeti ledvični funkciji (očistek kreatinina 30 – 70 ml/min (0,5 - 1,17 ml/s))

Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 30 in 70 ml/min (0,5 in 1,17 ml/s) so priporočeni odmerki, kakršni so običajni za odrasle in starejše. Pri teh bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s prizadeto ledvično funkcijo so umestne pogoste kontrole ustreznih laboratorijskih vrednosti. Bolniki s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod 30 ml/min (0,5 ml/s)) in/ali na dializi ne smejo dobivati zdravila Gopten.

Bolniki z okvaro jeter

Odmerjanje pri zmerno prizadeti jetrni funkciji

Začetni odmerek je 0,5 mg trandolaprila zjutraj. Povečevanje odmerka mora biti postopno in prilagojeno bolnikovemu individualnemu odzivu na zdravljenje. Največji odmerek ne sme preseči 2 mg trandolaprila (kar ustreza 1 kapsuli zdravila Gopten 2 mg) na dan. Bolniki s hudo prizadeto jetrno funkcijo oz. hudo jetrno cirozo ne smejo dobivati zdravila Gopten.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Gopten pri otrocih nista bili dokazani.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Gopten je treba jemati vsak dan zjutraj ob istem času, pred zajtrkom, med njim ali po njem, z zadostno količino tekočine.

Z zdravilom Gopten 2 mg trde kapsule ni mogoče zagotavljati začetnega odmerka 0,5 mg. Za doseganje začetnega odmerka 0,5 mg je treba uporabiti drugo zdravilo s trandolaprilom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali kateri koli drug zaviralec ACE v anamnezi.
- Preobčutljivost, vključno z angioedemom, povezana z zdravljenjem z zaviralci ACE. Dedni/idiopatski angioedem.
- Stenoza ledvične arterije (obojestransko oz. enostransko pri solitarni ledvici).
- Presajena ledvica.
- Hemodinamsko pomembna aortna ali mitralna stenoza oz. hipertrofična kardiomiopatija.
- Šok, sistolični krvni tlak < 100 mm Hg.
- Primarni hiperaldosteronizem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Gopten in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Trandolapрила 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).

Zdravila Gopten se zaradi nezadostnih terapevtskih izkušenj ne sme uporabljati pri:

- nestabilni angini pectoris,
- hudo motenem delovanju jeter in/ali jetrni cirozi z ascitesom,
- hudo moteni ledvični funkciji (očistek kreatinina pod 30 ml/min (0,5 ml/s)),
- dializi,
- nezdravljenem, dekompenziranem srčnem popuščanju, ki ni posledica miokardnega infarkta,
- otrocih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Trandolapril se ne sme uporabljati pri bolnikih z aortno stenozo ali zaporo iztoka.

Anafilaktoidne reakcije

Pri nujni dializi ali hemofiltraciji s poli (akrilnitril, natrij-2-metalilsulfonat)-*high-flux*-membranami (npr. "AN 69") obstaja med zdravljenjem z zdravilom Gopten nevarnost anafilaktoidnih reakcij, vse do smrtno nevarnega šoka.

Desenzibilizacija

Anafilaktoidne reakcije (v nekaterih primerih življenjsko nevarne) se lahko razvijejo pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce ACE in desenzibilizacijsko zdravljenje proti živalskim strupom.

Afereza LDL (lipoproteinov majhne gostote)

Opazili so življenjsko nevarne anafilaktoidne reakcije pri bolnikih na aferezi LDL, ki so sočasno prejeli zaviralce ACE.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min bo lahko potreben manjši odmerek trandolapрила; njihovo delovanje ledvic je potrebno skrbno spremljati.

Pri bolnikih z insuficienco ledvic, kongestivnim srčnim popuščanjem, enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije, pri solitarni ledvici ter pri bolnikih po presaditvi ledvice obstaja tveganje za okvaro delovanja ledvic.

Med sočasno uporabo trandolaprila in diuretika se lahko pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo in brez očitne prej obstoječe ledvične bolezni pojavi zvišanje sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Lahko se pojavi proteinurija.

Poleg tega je treba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic upoštevati tveganje za hiperkalemijo, zato je treba redno kontrolirati njihovo elektrolitsko stanje.

Bolniki z renovaskularno hipertenzijo

Zaviralci ACE so lahko uporabni, dokler ni prizadeto zdravljenje renovaskularne hipertenzije ali dokler tega ni potrebno uvesti. Tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in okvaro ledvic je povečano, kadar so bolniki s prej obstoječo enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije zdravljeni z zaviralcem ACE. Diuretiki lahko še dodatno povečajo tveganje. Lahko pride do odpovedi ledvic z le majhnimi spremembami kreatinina v serumu, celo pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije. Pri teh bolnikih je potrebno z zdravljenjem pričeti v bolnišnici pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki in skrbnim prilagajanjem le-teh. V prvih tednih zdravljenja je potrebno prekiniti zdravljenje z diuretiki in spremljati delovanje ledvic ter kalij v serumu.

Splošno

Pri nekaterih bolnikih, ki se že zdravijo z diuretiki, še posebej, če je bilo to zdravljenje uvedeno pred kratkim, je lahko na začetku zdravljenja s trandolaprilom padec krvnega pritiska prekomeren.

Okvarjeno delovanje jeter

Trandolapril je predzdravilo, ki se v aktivno obliko presnovi v jetrih. Zato je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter potrebna posebna previdnost in jih je treba natančno nadzirati.

Simptomatska hipotenzija

V redkih primerih so pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo po prvem odmerku trandolaprila ali povečanju odmerka trandolaprila opazili simptomatsko hipotenzijo. Ta je verjetnejša pri bolnikih s pomanjkanjem volumna ali soli zaradi dolgotrajnega diuretičnega zdravljenja, omejevanja soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja. Zato je treba pri takšnih bolnikih pred začetkom zdravljenja s trandolaprilom prenehati zdravljenje z diuretiki ter odpraviti pomanjkanje volumna in/ali soli.

Podobno velja tudi za bolnike z ishemično boleznijo srca ali z možgansko-žilno boleznijo, pri katerih lahko prekomeren padec krvnega pritiska povzroči miokardni infarkt ali možgansko-žilni dogodek.

Operacije/anestezija

Pri bolnikih, podvrženih operacijam, ali med anestezijo z zdravili, ki povzročijo hipotenzijo, lahko trandolapril zavre nastajanje angiotenzina II sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina.

Agranulocitoza in depresija kostnega mozga

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili agranulocitozo in depresijo kostnega mozga. Te reakcije so pogostejše pri bolnikih z okvaro ledvic, zlasti če imajo kolagensko žilno bolezen. Pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo (npr. eritematoznim lupusom ali sklerodermo), zlasti takšnih z okvarjenim delovanjem ledvic in sočasno terapijo, predvsem s kortikosteroidi in antimetaboliti, je treba razmisliti o rednih kontrolah števila levkocitov in koncentracije beljakovin v urinu.

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkalemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znan. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot

trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagoniste aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonistov angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Med dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije so tudi druga zdravila, ki lahko povzročijo porast kalija v serumu (npr. heparin), sočasna uporaba sredstev za zdravljenje hipokaliemije, diabetes mellitus in/ali disfunkcija levega prekata po miokardnem infarktu.

Preobčutljivost/Angioedem

Trandolapril lahko povzroči angioedem, ki vključuje otekanje obraza, udov, jezika, glotisa in/ali grla. Pokazalo se je, da zaviralci ACE pogosteje povzročijo angioedem pri črnih bolnikih kot pri ne-črnih bolnikih.

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 mTOR (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.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, so poročali tudi o pojavu intestinalnega angioedema. Na to je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki jemljejo trandolapril in imajo abdominalne bolečine (z ali brez navzee ali bruhanja).

Bolniki, pri katerih se pojavi angioedem, morajo takoj prekiniti zdravljenje in treba jih je nadzorovati, dokler edem ne mine.

Angioedem obraza ponavadi mine sam od sebe. Edem, ki poleg obraza zajame tudi glotis, je lahko smrtno nevaren, ker obstaja tveganje za zaporo dihalnih poti.

Pri angioedemu jezika, glotisa ali grla je treba takoj dati 0,3 - 0,5 ml raztopine adrenalina (1:1000) subkutano in hkrati uporabiti druge ustrezne terapevtske ukrepe.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo idiopatskega angioedema. Če je bil angioedem neželena reakcija na zaviralec ACE, je zdravilo Gopten kontraindicirano (poglavje 4.3).

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se lahko pojavi suh, neproduktiven kašelj, ki po prenehanju uporabe zaviralca ACE izgine.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost trandolaprila pri otrocih nista raziskani.

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci 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).

Dedne bolezni

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravljenje z diuretiki

Kombinirana uporaba z diuretiki ali drugimi antihipertenzivi lahko stopnjuje antihipertenzivni odziv na trandolapril. Adrenergične zaviralce smete uporabljati v kombinaciji s trandolaprilom le pod natančnim nadzorom.

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.

V randomizirani, s placebom kontrolirani študiji z vzporednimi skupinami (TRAndolapril Cardiac Evaluation - TRACE) pri bolnikih, ki so preživeli akutni miokardni infarkt s preostalo sistolično disfunkcijo levega prekata, so opazili hiperkaliemijo kot neželeni učinek pri 5 % (0,2 % povezano) in 3 % (nepovezano) bolnikov v skupinah s trandolaprilom in placebom, v tem zaporedju.

Osemdeset (80 %) bolnikov v tej študiji je prejelo diuretike. Glejte poglavje 4.4.

Zdravilo Gopten lahko zmanjša izgubljanje kalija, ki ga povzročijo tiazidni diuretiki.

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.

Antidiabetična zdravila

Tako kot velja za vse zaviralce ACE, lahko sočasna uporaba antidiabetičnih zdravil (insulina ali peroralnih antidiabetikov) povzroči močnejši učinek na znižanje glukoze v krvi in s tem poveča tveganje za hipoglikemijo.

Litij

Zdravilo Gopten lahko zmanjša izločanje litija. Koncentracijo litija v serumu je treba nadzirati.

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).

Ostalo

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so opisane anafilaktoidne reakcije na visokopretočne poliakrilonitrilne membrane, ki se uporabljajo pri hemodializi. Ko predpisujete zaviralce ACE bolnikom na ledvični dializi, se je treba tej kombinaciji izogibati, tako kot to velja za druga antihipertenzivna zdravila iz te kemijske skupine.

Kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil zmanjša antihipertenzivni učinek trandolaprila. V primeru dodajanja nesteroidnih protivnetnih zdravil ali prekinitve le-teh, je pri bolnikih, ki jemljejo trandolapril, potreben večji nadzor krvnega tlaka.

Zaviralci ACE lahko povečajo hipotenzivni učinek nekaterih inhalacijskih anestetikov in hipnotikov.

Alopurinol, citostatiki in imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ter prokainamid lahko povečajo tveganje za levkopenijo, če se uporabljajo sočasno z zaviralci ACE.

Antacidi lahko zmanjšajo biološko uporabnost zaviralcev ACE.

Alkohol poveča tveganje za hipotenzijo.

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE. Bolnike je treba skrbno nadzorovati.

Tako kot pri vseh antihipertenzivih, kombinacija z nevroleptiki ali tricikličnimi antidepresivi poveča tveganje za ortostatsko hipotenzijo.

Pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata po miokardnem infarktu niso opazili kliničnih interakcij, ko je bil trandolapril uporabljen sočasno s trombolitiki, acetilsalicilno kislino, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov, nitrati, antikoagulant ali digoksinom.

Pri sočasni uporabi trandolaprila in cimetidina niso opazili klinično pomembnih interakcij.

Zlato: Poročali so o nitritoidni reakciji (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzejo, bruhanje in hipotenzijo) pri bolnikih, ki sočano prejemajo injekcije zlata (natrijev aurotiomalat) in zaviralce ACE.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

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. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Dojenčke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker podatkov o uporabi trandolaprila med dojenjem ni na voljo, trandolapril ni priporočljiv in so primernejša alternativna zdravljenja z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, predvsem pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glede na farmakološke lastnosti trandolaprila ni pričakovati posebnega učinka. Vendar lahko zaviralci ACE nekaterim osebam poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zlasti na začetku zdravljenja, pri prehodu z drugih zdravil ali med sočasnim pitjem alkoholnih pijač. Zato več ur po prvem odmerku ali poznejših povečanih odmerka ni priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja stroje.

4.8 Neželeni učinki

Preglednica z neželenimi učinki

O naštetih neželenih učinkih so poročali med klinično fazo, v obdobju trženja zdravila ali v kliničnih študijah faze IV.

Pogostnost je opredeljena na naslednji način: 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 ($< 1/10.000$).

Kadar pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče izračunati, je pogostnost podana kot: neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče izračunati).

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba zgornjih dihal	bronhitis okužba sečil faringitis		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija levkopenija motnja trombocitov motnja levkocitov		pancitopenija agranulocitoza znižano število trombocitov hemolitična anemija*

					eozinofilija in/ali zvišanje ANA (anti-nuklearnih protiteles)* znižan hematokrit
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost		
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija povečan apetit hiperlipidemija hiperholesterolemija hiperglikemija hiponatriemija hiperurikemija protin nenormalni encimi		hiperkaliemija
Psihiatrične motnje		nespečnost zmanjšanje libida	depresija halucinacije anksioznost agitiranost apatija motnja spanja		
Bolezni živčevja	glavobol omotica	zaspanost	možgansko-žilni dogodek sinkopa migrena migrena brez avre parestezije dizgevizija mioklonus		prehoden ishemičen napad (TIA) možganska krvavitev motnje ravnotežja zmedeno stanje*
Očesne bolezni			motnje vida blefaritis edem veznice bolezni oči		zamegljen vid*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica	tinitus		
Srčne bolezni		palpitacije	miokardni infarkt ishemija miokarda tahikardija ventrikularna tahikardija bradikardija srčno popuščanje angina pectoris		atrioventrikularni blok aritmija srčni zastoj
Žilne bolezni	hipotenzija**	navali vročine	ortostatska hipotenzija hipertenzija angiopatija bolezen perifernih žil varikozne vene		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	vnetje zgornjih dihal kongestija zgornjih dihal	dispneja produktiven kašelj vnetje žrela orofaringealna bolečina epistaksa motnja dihanja		sinusitis* rinitis* glositis* bronhospazem
Bolezni prebavil		navzeja	bruhanje		ileus

		diareja zaprtje bolečina v prebavilih bolezni prebavil	dispepsija gastritis bolečina v trebuhu suha usta hematemeza flatulenca		pankreatitis intestinalni angioedem*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hepatitis	holestaza	zlatenica nenormalni testi delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj srbenje	angioedem hiperhidroza psoriza ekcem akne suha koža kožne motnje	psoriza dermatitis	Stevens-Johnsonov sindrom multiformni eritem* toksična epidermalna nekroliza urtikarija alopecija psoriatični dermatitis*
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični spazmi bolečina v hrbtu bolečina v udih	artralgija osteoartritis kostne bolečine		mialgija
Bolezni sečil			polakisurija poliurija odpoved ledvic azotemija		
Motnje reprodukcije in dojk		erektilna disfunkcija			
Prirojene in dedne genetske okvare			kongenitalna malformacija arterij ihtioza		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	bolečina v prsih periferni edem splošno slabo počutje nenormalno počutje	edem utrujenost		povišana telesna temperatura
Preiskave			hiperbilirubinemija	zvišan kalij v krvi zvišana gama- glutamil transferaza zvišana lipaza zvišan imunoglobulin	zmanjšano število trombocitov zvišan kreatinin v krvi zvišana sečnina v krvi zvišana laktat dehidrogenaza v krvi zvišana alkalna fosfataza v krvi zvišana aspartat aminottransferaza zvišana alanin aminottransferaza zvišani jetrni

					encimi znižan hemoglobin znižan hematokrit nenormalen elektrokardiogram
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			poškodbe		

*Označuje neželene učinke razreda zaviralcev ACE

**Hipotenzija ima opredeljeno pogostnost pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata po miokardnem infarktu iz študija TRACE (n=876): "pogosto". Pri bolnikih iz kliničnih študij hipertenzije (n=2520) pa ima opredeljeno pogostnost "občasno".

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

Simptomi prevelikega odmerjanja so huda hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, elektrolitske motnje in okvara ledvic. Po zaužitju prevelikega odmerka je potrebno bolnika skrbno spremljati, najbolje v enoti intenzivne nege. Potrebno je pogosto merjenje elektrolitov in kreatinina v serumu. Postopki zdravljenja so odvisni od tega, kako hudi so simptomi. Če je prišlo do zaužitja pred kratkim, so potrebni ukrepi, usmerjeni v izločanje trandolaprila (npr. bruhanje, spiranje želodca, vnos absorbentov in natrijevega sulfata).

V primeru simptomatske hipotenzije je potrebno bolnika namestiti v položaj za šok in, čim prej ko je mogoče, začeti z zdravljenjem s fiziološko raztopino soli ali drugimi oblikami plazma ekspanderjev. Premisliti je potrebno o zdravljenju z angiotenzinom II. Bradikardija ali hude vazovagalne reakcije je potrebno zdraviti z atropinom. Premisliti je potrebno o zdravljenju s srčnim vzpodbujevalnikom. Ni znano, ali se trandolaprilat lahko izloča iz telesa s hemodializo.

Zdravljenje

Ni specifičnega protistrupa za preveliko odmerjanje trandolaprila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentni pripravki, oznaka ATC: C09AA10.

Trandolapril je peroralno učinkovit zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE) brez sulfhidrilne skupine, aktiven v plazmi in tkivih, predvsem v žilju, srcu in nadledvičnih žlezah.

Po peroralni uporabi in absorpciji v glavnem hidrolizira v dikarboksilni presnovek trandolaprilat. ACE je peptidildipeptidaza, ki povzroča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktorno delujoči angiotenzin II in katalizira razgradnjo bradikinina v neaktivne fragmente.

Ker trandolapril že v majhni koncentraciji močno zavre ACE, zmanjša nastajanje angiotenzina II. Zmanjša se izločanje aldosterona in poveča se aktivnost renina v plazmi, tako da pride do zavrtja negativne povratne zveze. Trandolapril s tem posega v sistem renin-angiotenzin-aldosteron, ki ima odločilno vlogo pri uravnavanju volumna krvi in krvnega tlaka.

Drugi mehanizmi, ki so morda povezani z vazodilatacijskim delovanjem zaviralcev ACE, so zavrtje razgradnje bradikinina, zavrtje sproščanja prostaglandinov in zmanjšanje aktivnosti simpatičnega živčevja. Te kombinirane značilnosti trandolaprila bi lahko pojasnile tudi zmanjšanje hipertrofije srca in izboljšanje elastičnosti žil, ki so ju ugotavljali.

Pri bolnikih s hipertenzijo povzroči trandolapril znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Ta antihipertenzivni učinek se ohrani tudi pri manjših koncentracijah renina v plazmi.

S trandolaprilom inducirane zmanjšanja perifernega upora ne spremljata niti zadrževanje tekočine in natrija niti tahikardija. Antihipertenzivni učinek trandolaprila se pojavi eno uro po uporabi; največji učinek praviloma doseže po 4 – 6 urah. Delovanje traja vsaj 24 ur, ne da bi se spremenil cirkadiani ritem krvnega tlaka.

Med dolgotrajnim zdravljenjem se hipotenzivna učinkovitost ohrani in toleranca se ne razvije. Po prenehanju jemanja zdravila se ne pojavi preobratni ("*rebound*") učinek. Kombinacija z diuretikom ali antagonistom kalcijevih kanalov lahko okrepi hipotenzivno delovanje trandolaprila.

Kliničnega medsebojnega delovanja pri bolnikih z omejenim črpalnim delovanjem levega srčnega prekata po srčnem infarktu in sočasnim zdravljenjem z naslednjimi zdravili niso opazili: trombolitiki, acetilsalicilna kislina, antagonisti β -receptorjev, antagonisti kalcijevih kanalov, nitrati, antikoagulanti, digoksin.

S placebom kontrolirana raziskava 1749 bolnikov z disfunkcijo levega prekata (LVEF = 35 %) po akutnem miokardnem infarktu je pokazala, da trandolapril (apliciran od 3. do 7. dneva po infarktu) pomembno podaljša čas preživetja (primarno ciljno merilo) in zmanjša kardiovaskularno zbolewnost. Poleg tega je zdravljenje s trandolaprilom v primerjavi s placebom zmanjšalo število nenadnih srčnih smrti in odložilo razvoj hudega srčnega popuščanja (sekundarno ciljno merilo). V primerjavi s placebom je bilo pri bolnikih, zdravljenih s trandolaprilom, manj kliničnih simptomov srčnega popuščanja, npr. perifernih edemov, dispneje, ortopneje in utrujenosti.

Študije pri hipertenzivnih bolnikih z diabetično nefropatijo:

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

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

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

Študija pri hipertenzivnih bolnikih z diabetes mellitusom tipa II ali okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²):

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Trandolapril doseže največjo koncentracijo v plazmi (C_{maks}) v približno 1 uri (t_{maks}) po uporabi. Trandolapril se po peroralni uporabi zelo hitro absorbira. Absorbira se od 40 do 60 % uporabljenega odmerka. Uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost aktivnega presnovka trandolaprilata, ki je dan v obliki trandolaprila, znaša 13 %.

Porazdelitev

Trandolapril se iz plazme hitro izloči. Povprečni razpolovni čas je krajši od ene ure. Vezava trandolaprila na plazemske beljakovine je 80 % in je neodvisna od koncentracije. Gre za saturabilno vezavo z veliko afiniteto za konvertazo.

Po ponavljajoči uporabi dnevnega odmerka trandolaprila se ravnotežno stanje trandolaprilata vzpostavi povprečno v štirih dneh, in sicer tako pri zdravih preiskovancih, kot pri mladih in starejših hipertonicih.

Biotransformacija

Trandolapril hidrolizira v aktivni presnovek trandolaprilat. Uživanje hrane ne vpliva na količino pri tem nastalega trandolaprilata. Trandolaprilat doseže srednjo plazemsko koncentracijo 3 do 8 urah. V stanju dinamičnega ravnovesja je efektivni razpolovni čas trandolaprilata od 15 do 23 ur, vključujoč majhen del danega zdravila, ki verjetno predstavlja vezavo na plazemsko in tkivno ACE.

Izločanje

V urinu izločeni trandolaprilat ustreza 9 do 14 % uporabljenega odmerka trandolaprila. Po peroralni uporabi markiranega izdelka pri ljudeh se 33 % radioaktivnosti pojavi v urinu in 66 % v fecesu. Ledvični očistek trandolaprilata se giblje od 0,15 do 4 l/h, odvisno od odmerka.

Posebne populacije

Bolniki z ledvično odpovedjo

Ledvični očistek trandolaprilata je sorazmeren očistku kreatinina.

Koncentracije trandolaprilata so pri bolnikih z očistkom kreatinina 30 ml/min (0,5 ml/s) ali manj občutno večje.

Po ponavljajoči se uporabi pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo se vendarle v povprečno štirih dneh prav tako ustvari stanje dinamičnega ravnovesja, neodvisno od stopnje ledvične odpovedi.

Bolniki z okvaro jetrne funkcije

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter povzroči omejeni presnovni očistek matične snovi trandolaprila in aktivnega presnovka trandolaprilata močno zvečanje plazemske koncentracije

trandolaprila in v manjši meri tudi trandolaprilata. Zato naj se zdravljenje takih bolnikov začne z odmerkom 0,5 mg trandolaprila enkrat dnevno in s pogostimi zdravniškimi kontrolami.

Starejši bolniki

Raziskava kinetike s ponavljajočim odmerjanjem trandolaprila pri hipertoničnih po 65. letu, ki so imeli starosti ustrezno ledvično funkcijo, je pokazala, da prilagajanje odmerka ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost enkratnega odmerka

Po uporabi trandolaprila pri glodalcih niso ugotovili nobene izrazite toksičnosti. Vrednosti LD₅₀ po peroralni uporabi sta bili 4875 mg/kg pri mišjih samcih in 3990 mg/kg pri mišjih samicah. Odmerek 1000 mg/kg trandolaprila pri psih in psicah ni povzročil nobene smrti. Klinično ni bilo nobenih opaznih ugotovitev.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V kroničnih raziskavah toksičnosti pri podganah (do 78 tednov) in psih (do 52 tednov) so opazovali anemijo in ledvične učinke. Ti pojavi so bili pri podganah izrazitejši kot pri psih. Poleg tega so ugotavljali gastrointestinalne spremembe. Histopatološko so ledvično dogajanje po uporabi trandolaprila pri podganah identificirali kot glomerulonefrozo, pri psih pa kot kortikalno dilatacijo tubulov.

Kancerogeni in mutageni potencial

Raziskave kancerogenosti pri miših (18 mesecev z odmerki 1 mg, 5 mg in 25 mg/kg) in podganah (2 leti z odmerki 0,25 mg, 2 mg in 8 mg/kg) niso pokazale tumorogenega delovanja trandolaprila. Poleg učinkov, kot je zmanjšanje telesne teže pri obeh vrstah in učinkov na uživanje hrane in pitje vode pri podganah, je trandolapril v srednjih in velikih odmerkih pri miših povzročil ledvične spremembe.

Obširne raziskave mutagenosti trandolaprila so bile negativne.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Na podganah so bile opravljene po ena raziskava teratogenosti, peri-/postnatalna raziskava in raziskava plodnosti. Pri tem je bil embriotoksični odmerek izrazito manjši od maternalnega toksičnega odmerka. Pri potomstvu izpostavljenih brejih samic je bilo več razširitev ledvičnega meha, ki so bile pri večjem odmerjanju ireverzibilne. Poleg tega je bila v generaciji F1 nepopolna osifikacija lobanjskih kosti, vretenc in prsnice pogostejša kot med potomstvom v kontrolni skupini. Pri kuncih so se že majhni odmerki izkazali za maternalno- in embriotoksične (povečan delež splavov). Pri odmerku 0,8 mg/kg/dan so imeli štiri mladiči iz dveh legel deformacije lobanjskih kosti.

Pri opicah *Cynomolgus* je trandolapril povečal delež splavov, vendar majhno število poskusnih živali ne omogoča sklepa o možnem teratogenem potencialu trandolaprila. Trandolapril prehaja v materino mleko.

Pri zaviralcih ACE so bili v zadnjih letih opisani primeri usodnega sindroma, za katerega so značilni huda hipoplazija lobanjskih kosti, intrauterina zakasnitev rasti, oligohidramnija in neonatalna anurija; sindrom lahko povzroči smrt novorojenčka. Domnevni vzrok je hipotenzivni učinek na fetus v 2. in 3. trimesečju nosečnosti.

Imunotoksikologija

Antigeni potencial trandolaprila je bil raziskan z ustreznimi testnimi sistemi pri miših in morskih prašičkih. Uporaba trandolaprila ni v nobenem primeru povzročila senzibilizacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Granule trandolaprila:
koruzni škrob,
laktoza monohidrat,
povidon (konstanta K=25),
natrijev stearilfumarat.

Pokrovček kapsule:
želatina (E441),
titanov dioksid (E171),
eritrozin (E127),
rumen železov oksid (E172),
natrijev lavrilsulfat.

Telo kapsule:
želatina (E441),
titanov dioksid (E171),
eritrozin (E127),
rumen železov oksid (E172),
natrijev lavrilsulfat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 28 trdimi kapsulami (2 x 14 kapsul v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/00713/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 9. 1995

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 7. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 11. 2022