

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Trandolapril Galex 0,5 mg trde kapsule  
Trandolapril Galex 1 mg trde kapsule  
Trandolapril Galex 2 mg trde kapsule  
Trandolapril Galex 4 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje:

0,5 mg trandolaprila

1,0 mg trandolaprila

2,0 mg trandolaprila

4,0 mg trandolaprila

Ena kapsula vsebuje 24 mg laktoze monohidrata.

Ena 0,5 mg kapsula vsebuje 0,64 mg barvila oranžno FCF (E110).

Ena 1 mg kapsula vsebuje 0,78 mg barvila oranžno FCF (E110).

Ena 2 mg kapsula vsebuje 1,26 mg barvila oranžno 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 rumenim telesom

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

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

**4 mg:** kapsula velikosti št. 2 s svetlo švedsko 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

Trandolapril se lako jemlje pred, med ali po obroku.

*Odrasli:*

*Hipertenzija:*

Priporočeni začetni odmerek za odrasle, ki ne jemljejo diuretikov, brez kongestivnega srčnega popuščanja in brez ledvičnega ali jetrne insuficience, je 0,5 mg v obliki enkratnega dnevnega odmerka. Z odmerkom 0,5 mg bo dosežen terapevtski odziv le pri manjšem številu bolnikov.

Odmerjanek 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 do 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 ventrikla 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 kakršnekoli rezidualne ishemije). Začetni odmerek mora biti majhen (glejte poglavje 4.4), zlasti, če ima bolnik pri uvajanju terapije normalen ali nizek krvni tlak. Začetni odmerek zdravila naj bo 0,5 mg trandolaprila dnevno (24 ur). Odmerek lahko postopoma povečujemo do največ 4 mg dnevno v obliki enkratnega dnevnega odmerka. Omenjeno titracijo lahko začasno ustavimo, na primer v primeru simptomatske hipotenzije. Zdravljenje moramo začeti v bolnišnici pod strogim nadzorom, zlasti je potrebno nadzorovati krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

V primeru hipotenzije moramo 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 moramo odmerek prilagoditi v skladu z bolnikovim odzivom. Če je zdravljenje z diuretikom potrebno nadaljevati, je nujen zdravniški nadzor.

#### *Pred začetkom zdravljenja 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, lahko diuretik kasneje spet uvedemo.

#### *Srčno popuščanje*

Pri hipotenzivnih bolnikih, ki imajo tudi kongestivno srčno popuščanje, bodisi s povezano ledvično insuficienco bodisi brez nje, 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 začnemo 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 ima zmanjšanje presnovnega očistka osnovne spojine trandolaprila in aktivnega metabolita trandolaprilata za posledico obsežno povečanje koncentracije trandolaprila v plazmi in v manjši meri povečanje koncentracije trandolaprilata. Zdravljenje s trandolaprilom moramo zato začeti z odmerkom 0,5 mg enkrat dnevno pod strogim zdravniškim nadzorom (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Otroci:*

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

#### *Starejši:*

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 s sočasnimi diuretičnim zdravljenjem, kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično ali jetrno insuficienco je potrebna previdnost. Odmerek moramo prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Znana preobčutljivost za trandolapril, druge zaviralce ACE ali katerokoli pomožno snov;
- anamneza angionevrotičnega edema (na primer Quinckejevega edema), povezanega s predhodno uporabo zaviralca ACE;
- dedni ali idiopatski angionevrotični edem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

#### 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, diareja 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 insuficienco, zlasti pri prvem odmerjanju, ko odmerek povečujemo in med prvima dvema tednoma zdravljenja. Huda hipotenzija lahko povzroči omedlevice in/ali ishemične lezije v organih z arterijskimi motnjami (na primer akutni miokardni infarkt, možganskožilni infarkt).

Pri takih bolnikih s tveganjem, vključno s tistimi, ki imajo angino pectoris ali možganskožilne motnje, 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 moramo odpraviti pomanjkanje tekočine in soli.

Če se pri bolniku med zdravljenjem pojavi arterijska hipotenzija ali ledvična insuficienca, bo morda potrebno znižati odmerek ali prekiniti zdravljenje s trandolaprilom in/ali diuretiki.

Primer arterijske hipotenzije, ki se pojavi po začetnem odmerku, ne izključuje nadaljnega zdravljenja s trandolaprilom, če odmerek pazljivo prilagajamo.

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

##### *Bolniki z renovaskularno hipertenzijo*

Renovaskularno hipertenzijo zdravimo 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 zožitvijo ene ali obeh ledvičnih arterij, ki jih zdravimo z zaviralci ACE, je prisotno povečano tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in ledvično insuficienco. Diuretiki lahko to tveganje še dodatno povečajo. Zmanjšano delovanje ledvic se lahko pojavi že pri majhnih spremembah serumskega kreatinina, tudi pri bolnikih z zožitvijo ene same ledvične arterije. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti v bolnišnici pod strogim zdravniškim nadzorom in z majhnimi odmerki ter previdnim prilagajanjem odmerkov. Zdravljenje z diuretiki moramo 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 ledvično insuficienco*

V primeru ledvične insuficiencie moramo znižati odmerek, če je očistek kreatinina  $\leq 0,5$  ml/s ( $\leq 30$  ml/min) (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z ledvično insuficienco 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 ledvično insuficienco, kongestivnim srčnim popuščanjem ali zožitvijo ene ali obeh ledvičnih arterij, v primeru, da ima bolnik eno samo ledvico kot tudi po transplantaciji ledvice je prisotno tveganje okvare delovanja ledvic. Če jo zgodaj prepoznamo, je okvara delovanja ledvic po ukinitvi zdravljenja reverzibilna.

### *Presaditev ledvic*

Z uporabo trandolaprila pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni izkušenj. Zato zdravljenja s trandolaprilom pri njih ne priporočamo.

### *Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter*

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

### *Odpoved delovanja jeter*

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

### *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 zaviralci 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, čeprav pri lažšanju simptomov pomagajo antihistaminiki.

Kombinacija edema, ki vključuje obraz in grlo, je lahko smrtno nevarna. Otekanje jezika, glotisa ali grla lahko povzroči zastoje dihanja. Hitro moramo subkutano dati 0,1 % adrenalin (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 Quinckejevimi edemi, ki se ni pojavil v povezavi z zdravljenjem z zaviralci ACE, je tveganje za ponoven Quinckejev edem, če jih zdravimo z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.3), povečano.

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

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so zelo redko poročali o angioedemu črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju), nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s postopki,

kot so računalniška tomografija trebuha, ultrazvočni pregled oziroma 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 poglavje 4.8).

#### *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 prevalence stanj z majhno 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 zaviranjem ACE nujno, lahko razmislimo o ponovni uvedbi zdravljenja.

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

#### *Hiperkaliemija*

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno s trandolaprilom, so opazili povečanje koncentracije kalija v serumu. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije zajemajo ledvično insuficienco, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, metabolno acidozo in sočasno jemanje diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolaktone, eplenerona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem koncentracije kalija v serumu (npr. heparina). Uporaba dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, 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 s smrtnim izidom. Če menimo, da je sočasna uporaba trandolaprila in katerekoli izmed zgoraj naštetih učinkovin ustrezna, jih moramo uporabljati previdno in pogosto meriti kalij v serumu (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 ekspanziji plazme. Če zdravljenja z zaviralcem ACE ni mogoče ukiniti, moramo previdno izvajati dajanje tekočin.

#### *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 ledvično insuficienco, zlasti v povezavi z boleznimi vezivnega tkiva (na primer diseminiranim erimatoznim lupusom in sklerodermo) kot tudi z imunosupresivno terapijo z učinkovinami s potencialnim tveganjem za levkopenijo, opazili nevtropenijo / agranulocitozo. Po ukinitvi zaviralca ACE se nevtropenija je reverzibilna. Najboljša preventiva pri bolnikih s takšnim tveganjem je skrbno upoštevanje priporočenega odmerka. Če menimo, da je zdravljenje z zaviralcem ACE pri bolnikih s takšnim tveganjem nujno, moramo skrbno pretehtati razmerje med tveganjem in koristjo. Pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo (na primer erimatoznim lupusom in sklerodermo), zlasti v povezavi z okvarjenim delovanjem ledvic in s spremljajočim zdravljenjem, zlasti s kortikosteroidi in antimetaboliti, ali zdravljenjem z alopurinolom ali 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) smemo trandolapril aplicirati 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 se izognemo z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE pred desenzibilizacijskim zdravljenjem.

#### *Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote*

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

#### *Bolniki na hemodializi*

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

#### *Bolniki s sladkorno boleznijo*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom, moramo v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci 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 čim prej 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).

#### *Interakcije*

To zdravilo NA SPLOŠNO NI PRIPOROČLJIVO v kombinaciji z diuretiki, ki zadržujejo kalij, s kalijevimi solmi in z litijem (glejte poglavje 4.5).

#### *Vsebnost laktoze*

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

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### ***Kombinacije, ki jih ne priporočamo (glejte poglavje 4.4)***

*Kalij ali diuretiki, ki zadržujejo kalij:* amilorid, kalijev kanrenoat, spironolakton, triamteren, kalij (soli):

Sočasna uporaba kalija in diuretikov, ki zadržujejo kalij poveča tveganje za hiperkaliemijo, zlasti pri bolnikih z odpovedjo ledvic. Če je ta kombinacija ocenjena kot nujna, je potrebno pogosto meriti vrednosti kalija v serumu.

*Litij:*

Povečanje 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.

### ***Kombinacije, ki zahtevajo previdnost pri uporabi***

#### *Tiazidi in diuretiki zanke:*

Pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, zlasti pri bolnikih, ki so z zdravljenjem začeli pred kratkim, ali bolniki s pomanjkanjem tekočine in/ali soli, se lahko po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE pojavi hud padec krvnega tlaka in/ali predrenalna odpoved. Tveganje za hipotenzivne epizode lahko zmanjšamo z ukinitvijo diuretikov, s predhodno povečanim vnosom soli ali z začetkom zdravljenja z nižjimi začetnimi odmerki zaviralca ACE. Nadaljnje povečanje odmerka moramo izvesti previdno. Trandolapril lahko zmanjša izgubo kalija, povzročeno s tiazidi in diuretiki zanke.

#### *Antihipertenzivne učinkovine:*

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

#### *Antipsihotične učinkovine:*

Ob sočasni uporabi se lahko pojavi posturalna hipotenzija.

#### *Alopurinol, prokaiamid, 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 $\geq 3$ g/dan :*

Če zaviralce ACE apliciramo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. acetilsalicilno kislino pri protivnetnem režimu odmerjanja, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko vodi do povečanega tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic, in povečanja 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 na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

#### *Antidiabetiki (insulin, hipoglikemišni sulfonamidi):*

Čeprav v kliničnih študijah niso opazili povečanega tveganja za hipoglikemijo pri diabetikih, zdravljenih z insulinom ali 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 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 membranname, 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.

#### *Odsotnost interakcij z drugimi zdravili:*

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

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

## **4.6 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 zaviralci ACE nujno, je pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, treba čim prej 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 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. 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, trandolaprila ne priporočamo; bolj priporočena so alternativna zdravila z bolj uveljavljenim varnostnim profilom v obdobju dojenja, zlasti pri dojenju novorojenčka ali prežgodaj rojenega otroka.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

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

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so navedeni spodaj po naslednjih kriterijih: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ) pogosti ( $\geq 1/100$ ; $< 1/10$ ) občasni ( $\geq 1/1.000$ ; $< 1/100$ ) redki ( $\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$ ) zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)	
<b>Preiskave</b> neznana pogostnost	Povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v serumu, zmanjšano število trombocitov, povečanje vrednosti jetrnih encimov (vključno z ASAT in ALAT).
<b>Srčne bolezni</b> občasni ( $> 1/1000$ in $< 1/100$ )	palpitacije
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> neznana pogostnost	agranulocitoza, levkopenija
<b>Bolezni živčevja</b>	

pogosti (>1/100 in <1/10)	glavobol, omotica
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> pogosti (>1/100 in <1/10)  redki – zelo redki (<1/1000)  neznana pogostnost	kašelj  razdraženost grla, izcedek iz nosu  dispneja, bronhitis
<b>Bolezni prebavil</b> občasni (>1/1.000 in <1/100)  redki – zelo redki (<1/1000)  neznana pogostnost	navzea  bruhanje, bolečine v trebuhu, diareja, obstipacija, dispepsija  suhost ust, pankreatitis
<b>Bolezni sečil</b> neznana pogostnost	funkcionalna ledvična insuficienca, proteinurija
<b>Bolezni kože in podkožja</b> občasni (>1/1000 in <1/100)  redki – zelo redki (<1/1000)  neznana pogostnost	pruritus, kožni izpuščaj  angioedem, močnejše potenje, urtikarija  alopecija
<b>Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> redki – zelo redki (<1/1000)	mialgija
<b>Presnovne in prehranske motnje</b> neznana pogostnost	hiperkaliemija
<b>Žilne bolezni</b> pogosti – zelo pogosti (>1/100)  neznana pogostnost	arterijska hipotenzija  cerebrevaskularni infarkt, sinkopa
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> pogosti (>1/100 in <1/10)  občasni (>1/1.000 in <1/100)  redki – zelo redki (<1/1000)  neznana pogostnost	astenija  občutek slabosti  vročinski oblivi  povišana telesna temperatura
<b>Bolezni imunskega sistema</b> neznana pogostnost	alergijske reakcije, vključno s pruritusom in kožnim izpuščajem
<b>Psihiatrične motnje</b> redki – zelo redki (<1/1000)	živčnost, težave s spanjem, somnolenca

--	--

*Neželeni učinki, o katerih so poročali ob uporabi razreda učinkovin, v katerega spadajo zaviralci ACE (pogostnost ni podana):*

*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 povečani koncentraciji bilirubina v serumu in hemolitični anemiji. Pri zdravljenju z zaviralci ACE so občasno poročali o povečanju titra protijedrnih protiteles.

*Srčne bolezni:*

angina pectoris, miokardni infarkt, atrioventrikularni blok, bradikardija, srčni zastoj, tahikardija

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

pancitopenija

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:*

sinuzitis, rinitis, glositis, bronhospazem

*Bolezni prebavil:*

ileus

*Bolezni kože in podkožja:*

multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, psoriasi podobni izpuščaji in alopecija

*Žilne bolezni:*

možganska krvavitev, prehodna ishemija

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:*

holestatska zlatenica, hepatitis

## **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 drugimi oblikami ekspanderjev plazme. V napotitvenih centrih lahko razmislimo o zdravljenju z angiotenzinom II.

Trandolaprilat lahko iz telesa odstranimo 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 the pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II in pospešuje presnovo bradikinina v neaktivne fragmente.

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 lahko pojasnijo rezultate, pridobljene v nadzoru srčne hipertrofije, kjer sta izboljšali diastolična aktivnost in elastičnost arterij pri ljudeh. Dodatno je bilo pri živalih dokazano zmanjšanje žilne hipertrofije.

Padca perifernega upora, povzročenega 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 odmogoča enkrat dnevno odmerjanje. 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 potencira antihipertenziven učinek trandolaprila.

Multicentrična, s placebom nadzorovana klinična študija je bila izvedena na bolnikih z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu. Skupno so 1749 bolnikov randomizirali na skupini, ki so od tretjega dneva po miokardnem infarktu prejemale 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 simptomov srčne insuficience, perifernega edema, dispneje, ortopneje, paroksizmalne nočne dispneje in utrujenosti.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Absorpcija:

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

Porazdelitev - biotransformacija - izločanje:

Največja 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. Največja 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 akumuliranega trandolaprilata je od 16 do 24 ur.

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

Ledvična insuficienca:

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

Po ponavljajočem odmerjanju pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo je stanje dinamičnega ravnovesja prav tako doseženo približno v štirih dneh, ne glede na stopnjo ledvične odpovedi.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

Študije reproduktivne toksičnosti so pokazale vpliv na razvoj ledvic pri mladičih 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)  
oranžno FCF (E110)  
kinolinsko rumeno (E104)

**Ovojnica 1 mg kapsule:**

želatina  
titanov dioksid (E171)  
eritrozin (E127)  
oranžno FCF (E110)

**Ovojnica 2 mg kapsule:**

želatina  
titanov dioksid (E171)  
eritrozin (E127)  
oranžno 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 pakiranj:

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

**1,0 mg:** 28, 30, 56, 60

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

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

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Galex d.d.  
Tišinska ulica 29g  
9000 Murska Sobota  
Slovenija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Trandolapril Galex 0,5 mg trde kapsule: 5363-I-211/10  
Trandolapril Galex 1 mg trde kapsule: 5363-I-212/10  
Trandolapril Galex 2 mg trde kapsule: 5363-I-213/10  
Trandolapril Galex 4 mg trde kapsule: 5363-I-214/10

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

06.08.2009

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.05.2009