

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gopten 4 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg trandolaprila.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 103,5 mg laktoze, kar ustreza 109 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trde želatinske kapsule, z neprozornim pokrovčkom kostanjeve barve in rdečim neprozornim telesom kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Blaga do zmerna hipertenzija.

Omejeno črpalno delovanje levega srčnega prekata po miokardnem infarktu.

Zdravilo Gopten dokazano izboljša preživetje po miokardnem infarktu pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata (iztisni delež $\leq 35\%$), simptomi srčnega popuščanja ali brez njih in/ali rezidualno ishemijo ali brez nje.

Dolgoročno zdravljenje z zdravilom Gopten bistveno zmanjša celotno srčnožilno umrljivost. Bistveno zmanjša tudi tveganje za nenadno smrt in pojav hudega ali odpornega srčnega popuščanja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Hipertenzija

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.

Običajni 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).

Disfunkcija levega prekata po miokardnem infarktu

Po miokardnem infarktu je treba terapijo začeti že tretji dan. Zdravljenje je treba začeti z dnevnim odmerkom 0,5 mg. Odmerek je treba postopoma povečevati do največ 4 mg v enem dnevnem odmerku. Forsirano titriranje je mogoče začasno prekiniti, odvisno od prenašanja, npr. simptomatske hipotenzije.

V primeru hipotenzije je treba natančno preveriti vsa sočasno uporabljena hipotenzivna zdravila, npr. vazodilatatorje, vključno z nitrati in diuretiki, in njihov odmerek zmanjšati, če je to mogoče.

Odmerek zdravila Gopten naj bi zmanjšali le, če predhodni ukrepi niso učinkoviti ali niso izvedljivi.

Starejši bolniki

Odmerek za starejše bolnike je enak kot za odrasle. Starejšim bolnikom z normalnim delovanjem ledvic in jeter odmerka ni treba zmanjšati. Previdnost je potrebna pri starejših bolnikih, ki sočasno uporabljajo diuretike, imajo kongestivno srčno popuščanje ali okvaro ledvic ali jeter. Odmerek je treba titrirati, kot je potrebno za obvladanje krvnega tlaka.

Predhodno diuretično zdravljenje

Da bi zmanjšali verjetnost simptomatske hipotenzije, je treba pri bolnikih, ki jih ogroža stimuliran sistem renin-angiotenzin (npr. bolnikih s pomanjkanjem vode in natrija), uporabo diuretika prekiniti od 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z 0,5 mg trandolaprila. Pozneje je mogoče diuretik znova vpeljati, če je potrebno.

Srčno popuščanje

Pri hipertenzivnih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem (s spremljajočo okvaro ledvic ali brez nje) so po zdravljenju z zaviralci ACE opazili simptomatsko hipotenzijo. Pri takšnih bolnikih je treba zdravljenje začeti z odmerkom 0,5 mg zdravila Gopten enkrat na dan pod natančnim zdravniškim nadzorom v bolnišnici.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 30 in 70 ml/min (0,5 do 1,17 ml/s) so priporočeni odmerki, kakršni so običajni za odrasle in starejše. Pri teh bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 30 ml/min (0,5 ml/s)) je priporočljivo zmanjšati začetni odmerek (npr. začetni odmerek 0,5 mg) in ga postopoma zviševati do doseženega želenega učinka. Pri teh bolnikih mora zdravljenje potekati pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih z ledvičnim očistkom nad 30 ml/h prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna.

Dializa: Ni zanesljivo znano, ali se trandolapril ali trandolaprilat odstranita z dializo. Vendar je mogoče pričakovati, da lahko dializa iz obtoka odstrani aktivno skupino, trandolaprilat, in tako poslabša urejenost krvnega tlaka. Zato je treba bolnikov krvni tlak med dializo natančno kontrolirati, odmerek trandolaprila pa prilagoditi, če je potrebno.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter je presnovni očistek matičnega zdravila trandolaprila in aktivnega presnovka trandolaprilata zmanjšan. To močno poveča koncentracijo trandolaprila, v manjši meri pa tudi koncentracijo trandolaprilata v plazmi. Zdravljenje z zdravilom Gopten je zato treba začeti z odmerkom 0,5 mg enkrat na dan pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Gopten pri otrocih nista bili dokazani.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

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.
- Aortna stenoza ali obstrukcija iztočnega trakta.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Uporaba pri otrocih.
- 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. Trandolaprila 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

Anafilaktoidne reakcije

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 prejemali zaviralce ACE.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min (0,5 ml/s) je lahko potreben manjši odmerek trandolaprila; 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 hiperkaliemijo, 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 opažali 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 hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. 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 antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist 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 (glejte 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

Zdravilo vsebuje laktozo. 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 kemične 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, antagonistmi 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, navzeo, bruhanje in hipotenzijo) pri bolnikih, ki sočasno 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 pogostnostjo 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.

Plodnost

Ni podatkov.

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

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		vrtočlavica	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	dispneja produktiven kašelj vnetje žrela orofaringealna bolečina		sinusitis* rinitis* glositis* bronhospazem

		zgornjih dihal	epistaksa motnja dihanja		
Bolezni prebavil		navzea diareja zaprtje bolečina v prebavilih bolezni prebavil	bruhanje dispepsija gastritis bolečina v trebuhu suha usta hematemeza flatulenca		ileus pankreatitis intestinalni angioedem*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hepatitis	holestaza	zlatenica nenormalni testi delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj srbenje	angioedem hiperhidroza psorijaza ekcem akne suha koža kožne motnje	psorijaza 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	artralgiya osteoartritis kostne bolečine		mialgiya
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-glutamyl 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 aminotransferaza zvišana alanin aminotransferaza 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 ekspanzije. 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, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09AA10

Trandolapril je nepeptiden zaviralec ACE, ki ima karboksilno, ne pa sulfhidrilne skupine. Trandolapril se hitro absorbira in se nato nespecifično hidrolizira v svoj močni, dolgodelujoči aktivni presnovek trandolaprilat.

Trandolaprilat se trdno in saturabilno veže na ACE.

Uporaba trandolaprila zmanjša koncentracijo angiotenzina II, aldosterona in atrijskega natriuretičnega faktorja ter poveča aktivnost renina in koncentracijo angiotenzina I v plazmi. Trandolapril tako modulira sistem renin-angiotenzin-aldosteron, ki igra pomembno vlogo pri uravnavanju volumna krvi in krvnega tlaka, in ima tako ugoden antihipertenziven učinek.

Uporaba običajnih terapevtskih odmerkov trandolaprila pri hipertenzivnih bolnikih izrazito zniža krvni tlak leže in stoje. Antihipertenzivni učinek je opazen po 1 uri, doseže vrh v 8 do 12 urah in traja vsaj 24 ur.

Te lastnosti trandolaprila lahko pojasnijo uspehe, kar zadeva nazadovanje hipertrofije srca z izboljšanjem diastolične funkcije ter izboljšanje arterijske kompliance pri človeku. Pri živalih so poleg tega ugotovili zmanjšanje žilne hipertrofije.

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 opažali 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 antagonistomv 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 se po peroralni uporabi zelo hitro absorbira. Absorbirana količina ustreza od 40 do 60 % apliciranega odmerka in uživanje hrane nanjo ne vpliva.

Trandolapril doseže največjo koncentracijo v plazmi (C_{maks}) v približno 1 uri (t_{maks}) po uporabi. Iz plazme se hitro izloči. Povprečni razpolovni čas je krajši od ene ure.

Trandolapril hidrolizira v trandolaprilat, specifični ACE zaviralec. Uživanje hrane ne vpliva na količino pri tem nastalega trandolaprilata. Trandolaprilat doseže srednjo najvišjo koncentracijo v plazmi po 3 do 8 urah.

Porazdelitev

V plazmi je trandolaprilat več kot 80 % vezan na plazemske beljakovine, kar je neodvisno od koncentracije. Gre za saturabilno vezavo z veliko afiniteto za konvertazo. Večji delež trandolaprilata v obtoku je tudi nesaturabilno vezan na albumin.

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

V dinamičnem ravnotežju je efektivni razpolovni čas trandolaprilata od 15 do 23 ur. Končni eliminacijski razpolovni čas je od 47 do 98 ur, odvisno od odmerka, vključujoč majhen del danega zdravila, ki verjetno predstavlja vezavo na plazemsko in tkivno ACE. Ta končna faza verjetno predstavlja vezavno/disociacijsko kinetiko kompleksa trandolaprilat/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.

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 ravnotežno stanje, neodvisno od stopnje ledvične odpovedi.

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 študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih 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

Študije kancerogenega potenciala 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 mase 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 študije mutagenega potenciala trandolaprila so bile negativne.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Na podganah so bile opravljene po ena študija teratogenosti, peri-/postnatalna študija in študija 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 štirje 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, oligohidramnij 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,
natrijev starilfumarat.

Pokrovček kapsule:

želatina (E441),
titanov dioksid (E171),
eritrozin (E127),
črn 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

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/Aluminijevi pretisni omoti.

Škatla z 28 (2 x 14) ali s 56 (4 x 14) trdimi kapsulami v pretisnih oмотih.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan IRE Healthcare Limited
35/36 Grange Parade
Baldoyle, Industrial Estate
Dublin 13
Irska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/00713/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 9. 1995

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 7. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 4. 2021