

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trandolapril Mylan 0,5 mg trde kapsule

Trandolapril Mylan 1 mg trde kapsule

Trandolapril Mylan 2 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje:

0,5 mg trandolaprila

1,0 mg trandolaprila

2,0 mg trandolaprila

Ena kapsula vsebuje 24 mg laktoze monohidrata.

Ena 0,5mg, 1mg ali 2mg kapsula vsebuje po 1,26 mg barvila sončno rumeno (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapsula, trda

0,5 mg: svetlo rdeče/živo rumene kapsule

1 mg: svetlo rdeče/svetlo oranžne kapsule

2 mg: svetlo rdeče/svetlo rdeče kapsule

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Blaga do zmerna hipertenzija

Motnje delovanja levega ventrikla po akutnem miokardnem infarktu

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Trandolapril lahko bolniki jemljejo pred, med ali po jedi.

Odrasli:

Hipertenzija:

Za odrasle, ki ne jemljejo diuretikov in nimajo kongestivnega srčnega popuščanja oziroma ledvične ali jetrne insuficience, je priporočeni začetni odmerek 0,5 mg v enkratnem dnevnom odmerku. Z 0,5 mg odmerkom pa dosežemo odziv na zdravljenje samo pri manjšem številu bolnikov. Odmerek zato postopoma podvajajte s časovnimi razmiki 2 do 4 tednov, odvisno od bolnikovega odziva, do največ 4 mg v enkratnem dnevnom odmerku.

Običajen razpon vzdrževalnih odmerkov je od 1 do 2 mg v enkratnem dnevnom odmerku. Če je tudi pri 4 mg odmerku trandolaprila bolnikov odziv še vedno nezadovoljiv, mu po potrebi predpišite kombinirano

terapijo z diuretiki in zaviralci kalcijevih kanalčkov.

Motnje delovanja levega ventrikla po akutnem miokardnem infarktu:

Po akutnem miokardnem infarktu lahko z zdravljenjem začnete že tretji dan, ko bodo doseženi potrebni pogoji za to (stabilna hemodinamika in zdravljenje morebitne preostale ishemije). Začetni odmerek naj bo majhen (glejte poglavje 4.4), še posebej če ima na začetku zdravljenja bolnik normalen ali nizek krvni tlak. Začetni odmerek zdravila naj bo 0,5 mg na dan (24 ur). Odmerek lahko potem postopoma povečujete do največ 4 mg na dan, v enkratnem dnevnem odmerku. To forsirano titracijo lahko začasno tudi ustavite, na primer pri simptomatski hipotenziji.

Zdravljenje je treba uvesti v bolnišnici pod strogim zdravniškim nadzorom, še posebej pa je treba spremljati krvni tlak pri bolniku (glejte poglavje 4.4).

V primeru hipotenzije je treba natančno oceniti vse druge sočasne antihipertenzivne terapije (na primer jemanje vazodilatatorjev, kot so nitrati, jemanje diuretikov) in zmanjšati njihov odmerek, če je mogoče. Odmerek trandolaprila pa zmanjšajte le, če so ti ukrepi nezadostni ali če jih ne morete uporabiti.

V primeru predhodne diuretične terapije je treba uvesti naslednje posebne previdnostne ukrepe: Priporočljivo je, da bolniku ukinite diuretično terapijo najmanj 72 ur pred začetkom zdravljenja s trandolaprilom in/ali da uporabite začetni odmerek 0,5 mg na dan. V tem primeru morate odmerek prilagoditi bolnikovemu odzivu na zdravljenje. Če je nujno, da bolnik nadaljuje z diuretično terapijo, bo potreben zdravniški nadzor.

Predhodna diuretična terapija

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje zaradi stimulacije sistema renin-angiotenzin (npr. pri tistih, ki imajo pomanjkanje vode in natrija v telesu), je treba diuretik ukiniti 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z 0,5 mg trandolaprila, ker je treba zmanjšati verjetnost za pojav simptomatske hipotenzije. Če bo potrebno, lahko bolnik kasneje nadaljuje z jemanjem diuretika.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s hipertenzijo, ki imajo tudi kongestivno srčno popuščanje z ali brez spremljajoče ledvične insuficience, so po zdravljenju z zaviralci ACE opazali simptomatsko hipotenzijo. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti z odmerkom 0,5 mg trandolaprila enkrat na dan pod natančnim zdravniškim nadzorom v bolnišnici.

Motnje delovanja ledvic:

Bolnikom z očistkom kreatinina od 0,2 do 0,5 ml/s (od 10 do 30 ml/min) uvedite zdravljenje z dnevnim odmerkom 0,5 mg. Če je potrebno, lahko ta odmerek povečate na 1 mg na dan, v enkratnem odmerku. Bolnikom z očistkom kreatinina pod 0,2 ml/s (10 ml/min) in tistim na hemodializi pa predpišite odmerek 0,5 mg na dan v enkratnem odmerku. Pri teh bolnikih je potrebno redno spremljanje serumske koncentracije kalija in kreatinina.

Renovaskularna hipertenzija

Začetni odmerek zdravila naj bo 0,5 mg na dan in ga prilagodite glede na odziv krvnega tlaka pri bolniku.

Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih z motnjami delovanja jeter:

Pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter vodi zmanjšanje presnovnega očistka matične spojine trandolaprila in njegovega aktivnega presnovka trandolaprilata do velikega povečanja plazemske koncentracije trandolaprila, v manjši meri pa tudi do povečanja koncentracije trandolaprilata. Zdravljenje s trandolaprilom je treba torej uvesti v odmerku 0,5 mg enkrat na dan, pod natančnim zdravniškim nadzorom (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Otroci:

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, ker so izkušnje z zdravljenjem otrok nezadostne.

Starostniki:

Pri starostnikih zmanjšanje odmerka običajno ni potrebno. Farmakokinetične študije pri bolnikih s hipertenzijo, starejših od 65 let, ki imajo normalno delovanje ledvic za svojo starost, so pokazale, da pri njih ni potrebna prilagoditev odmerka. Ker pa so nekateri starejši bolniki lahko še posebej občutljivi za zaviralce ACE, je priporočljivo, da pri njih na začetku uporabljate manjše odmerke in da redno spremljate odziv krvnega tlaka in delovanje ledvic.

Pri starejših bolnikih, ki sočasno jemljejo diuretik ali imajo kongestivno srčno popuščanje oziroma ledvično ali jetrno insuficienco, je potrebna previdnost. Odmerek zdravila prilagodite glede na odziv krvnega tlaka pri bolniku.

4.3 Kontraindikacije

- znana preobčutljivost za trandolapril, druge zaviralce ACE ali katerokoli pomožno snov,
- angionevrotični edem v anamnezi (na primer Quinckejev edem) ob predhodni uporabi zaviralca ACE,
- dedni ali idiopatski angionevrotični edem,
- drugi in tretji trimeser nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi*Tveganje za pojav hipotenzije in/ali ledvične insuficiencie*

Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov so v redkih primerih opažali simptomatsko hipotenzijo po prvem odmerku ali po povečanju odmerka zdravila. V določenih okoliščinah pride do precejšnje aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, še posebej v primeru hudega pomanjkanja tekočine in natrija (dieta z majhno količino soli, daljša diuretična terapija, dializa, driska ali bruhanje), stenoze ledvične arterije, srčnega popuščanja in ciroze jeter z edemom in/ali ascitesom. Supresija sistema renin-angiotenzin-aldosteron ob jemanju zaviralca ACE lahko povzroči hudo arterijsko hipotenzijo in/ali funkcionalno ledvično insuficienco, še posebej pri prvem odmerku zdravila, po povečanju odmerka in v prvih dveh tednih zdravljenja. Huda hipotenzija lahko vodi do omedlevice in/ali do nastanka ishemičnih lezij v organih z motnjami arterijske prekrvavitve (na primer akutni miokardni infarkt, možganskožilni infarkt).

Pri tovrstnih ogroženih bolnikih, vključno s tistimi, ki imajo angino pectoris ali možganskožilne bolezni, je treba zdravljenje s trandolaprilom uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom, v majhnem odmerku in ob skrbnem prilagajanju odmerka. V primeru, da je bolnik že na diuretični terapiji, pa je priporočljivo, da mu diuretik ukinete najmanj 72 ur pred uvedbo zdravljenja s trandolaprilom, ki ga začnete z odmerkom 0,5 mg na dan (glejte poglavje 4.5).

Pred uvedbo zdravljenja s trandolaprilom je treba tudi odpraviti morebitno pomanjkanje tekočine in soli pri bolniku.

Če se med zdravljenjem pri bolniku pojavi arterijska hipotenzija ali ledvična insuficienca, bo lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali začasna ustavitev zdravljenja s trandolaprilom in/ali diuretiki.

Pojav arterijske hipotenzije po začetnem odmerku zdravila ne izključuje kasnejšega zdravljenja s trandolaprilom, pod pogojem, da bolniku previdno prilagodite odmerek zdravila.

Če nastopi simptomatska hipotenzija, bolnika postavite v ležeč položaj na hrbet in mu po potrebi dajte intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Če ima bradikardijo, bo lahko potrebno intravensko dajanje atropina.

Bolniki z renovaskularno hipertenzijo

Renovaskularno hipertenzijo zdravimo z revaskularizacijo. Zaviralci ACE pa so lahko koristni v času, dokler ni opravljen revaskularizacijski poseg, oziroma v primeru, da ta poseg ne bo opravljen. Pri zdravljenju bolnikov z obstoječo enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije z zaviralcem ACE obstaja povečano tveganje za pojav hude arterijske hipotenzije in ledvične insuficience, uporaba diuretikov pa lahko to tveganje še dodatno poveča. Do zmanjšane delovanja ledvic lahko pride tudi pri majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu, celo pri bolnikih, ki imajo le enostransko stenozo ledvične arterije. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje torej uvajati v bolnišnici in pod strogim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki zdravila in s previdnim prilagajanjem odmerka. Takšnim bolnikom morate ukiniti diuretično terapijo ter spremljati njihovo delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu v prvih tednih zdravljenja.

Ocena delovanja ledvic

Pregled bolnika pred uvedbo zdravljenja naj vključuje oceno delovanja ledvic, ki jo ponavljajte tudi v teku zdravljenja. Če ima bolnik že pred zdravljenjem ledvično okvaro ali če bo jemal sorazmerno velike odmerke zdravila, bo lahko pri njem namreč prišlo do proteinurije.

Bolniki z ledvično insuficienco

V primeru, da ima bolnik ledvično insuficienco, mu morate odmerek zmanjšati, če je očistek kreatinina $\leq 0,5$ ml/s (≤ 30 ml/min) (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z ledvično insuficienco je priporočljivo, da natančno spremljate delovanje njihovih ledvic in vrednost kalija v serumu v prvih tednih zdravljenja in tudi kasneje, če bo potrebno. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo, ki pred tem niso imeli diagnoze ledvične bolezni, se lahko pojavi povečanje vrednosti sečnine in kreatinina v serumu, pri sočasnem jemanju trandolaprila in diuretikov pa povečanje vrednosti kreatinina v serumu. Nastopi lahko tudi proteinurija.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco, kongestivnim srčnim popuščanjem ter enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije, pri tistih z eno samo ledvico ali po presaditvi ledvice je vedno prisotno tveganje za ledvično okvaro, vendar je ta reverzibilna po ukinitvi zdravila, pod pogojem, da jo prepoznamo zgodaj.

Presaditev ledvic

Ni izkušenj z uporabo trandolaprila pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, zato pri njih zdravljenje s trandolaprilom ni priporočljivo.

Bolniki z motnjami delovanja jeter

Ker je trandolapril predzdravilo, ki se šele v jetrih presnovi do aktivne oblike, je pri bolnikih z motnjami delovanja jeter potrebna posebna previdnost in natančno spremljanje bolnika.

Jetrna odpoved

Uporaba zaviralcev ACE je bila v redkih primerih povezana s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in napreduje do fulminantne jetrne nekroze, včasih pa celo do smrti bolnika. Mehanizem nastanka tega sindroma še ni pojasnjen. Bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE in se jim pojavi zlatenica ali znatno povečanje vrednosti jetrnih encimov, morajo torej prenehati z jemanjem zaviralca ACE, pri njih morate uvesti ustrezen zdravniški nadzor.

Angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem ACE, vključno s trandolaprilom, so poročali o primerih edema obraza, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla, pa tudi edema udov. Angioedem lahko nastopi predvsem v prvih tednih zdravljenja in ga le redko vidimo pri daljšem zdravljenju z zaviralcem ACE.

V takšnih primerih je treba ukiniti zdravljenje s trandolaprilom in bolnika spremljati, dokler edem ne izgine. Če je edem omejen le na obraz, običajno izgine sam brez zdravljenja, čeprav se je izkazalo, da je pri lažšanju njegovih simptomov koristna tudi uporaba antihistaminikov.

Kombinacija edema obraza in grla je lahko smrtno nevarna, ker lahko otekanje jezika, glotisa ali grla povzroči obstrukcijo v dihalih. Bolniku morate hitro aplicirati subkutano injekcijo 0,1 % adrenalina (od 0,3 do 0,5 ml) in uvesti še druge terapevtske ukrepe, odvisno od primera.

Po takšni reakciji bolnik več ne sme jemati zaviralca ACE. Pri bolnikih s Quinckejevimi edemom v anamnezi, ki ni nastopil v povezavi z uporabo zaviralca ACE, je prisotno večje tveganje za ponoven pojav Quinckejevega edema, če se zdravijo z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.3).

Raziskave so pokazale, da zaviralci ACE pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri drugih rasah.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralcem ACE, so zelo redko poročali o angioedemu črevesja. Pri njih so se pojavile trebušne bolečine, z ali brez slabosti ali bruhanja. V nekaterih primerih bolnik ni imel predhodnega obraznega angioedema in tudi vrednosti esteraze C-1 so bile normalne. Angioedem so diagnosticirali z različnimi postopki, na primer s CT slikanjem abdomna, z ultrazvokom ali pri kirurškem posegu, njegovi simptomi pa so minili po ukinitvi zaviralca ACE. V diferencialni diagnozi bolnikov, ki jemljejo zaviralce ACE in dobijo med zdravljenjem trebušne bolečine, morate torej upoštevati tudi angioedem črevesja (glejte poglavje 4.8).

Razlike med rasami

Kot velja tudi za druge zaviralce ACE, je lahko trandolapril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. To bi lahko bila posledica večje incidence stanj z nizko vrednostjo renina pri črnih bolnikih s hipertenzijo.

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralcem ACE se lahko pojavi suh neproduktiven kašelj, ki izgine po ukinitvi zdravila, vendar lahko bolnik po potrebi tudi nadaljuje s to terapijo, če menite, da je nujna. Kašelj zaradi zaviralca ACE je treba upoštevati v diferencialni diagnozi kašlja.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z zaviralcem ACE, vključno s trandolaprilom, so opazili zvišanje serumske vrednosti kalija. Med dejavnike tveganja za nastanek hiperkaliemije sodijo ledvična insuficienca, poslabšanje ledvične bolezni, starost (nad 70 let), sladkorna bolezen in spremljajoči dogodki, še posebej dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, metabolična acidoza in sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), jemanje dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ter tudi uporaba drugih zdravil, pri katerih pride do povečanja koncentracije kalija v serumu (npr. heparina). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, lahko vodi do bistvenega povečanja vrednosti kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih celo smrtne aritmije. Če menite, da je sočasna uporaba trandolaprila in zgoraj omenjenih snovi potrebna, jih je treba uporabljati previdno in samo ob pogostem spremljanju vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Kirurški poseg in anestezija

Pri bolnikih, ki bodo imeli večji kirurški poseg ali anestezijo z zdravili, ki povzročajo hipotenzijo, bi zaviralci ACE lahko povzročili verjetno hudo arterijsko hipotenzijo, ki jo lahko odpravite z ekspanderji plazme. Če pri bolniku ni mogoče ukiniti zdravljenja z zaviralcem ACE, pa je treba vsako dajanje tekočin izvajati previdno.

Aortna stenoza in hipertrofična kardiomiopatija

Pri bolnikih z aortno stenozo ali obstrukcijo iztočnega trakta levega ventrikla je treba zaviralce ACE uporabljati z veliko previdnostjo.

Nevtropenija/agranulocitoza

Po zdravljenju z zaviralci ACE v velikih odmerkih in/ali pri bolnikih z ledvično insuficienco so v zelo redkih primerih opazili nevtropenijo/agranulocitozo, še posebej v povezavi z boleznimi vezivnega tkiva (na primer pri diseminiranem lupusu eritematozusu in pri sklerodermi) ter ob imunosupresivni terapiji z zdravili, ki lahko povzročajo levkopenijo. Ugotovili so, da je nevtropenija reverzibilna po ukinitvi zaviralca ACE, najboljša preventiva pa je, da natančno upoštevate priporočene odmerke zdravila. Če menite, da je zdravljenje z zaviralcem ACE nujno tudi pri teh ogroženih bolnikih, skrbno pretehtajte razmerje med tveganji in koristmi za bolnika. Pri bolnikih s kolagenskimi žilnimi boleznimi (na primer z lupusom eritematozom in sklerodermo), še posebej če so le-te združene z zmanjšanim delovanjem ledvic in sočasno medikamentozno terapijo, predvsem s kortikosteroidi in antimetaboliti, lahko pa tudi z alopurinolom ali prokainamidom, po potrebi redno spremljajte število levkocitov in količino beljakovin v seču.

Proteinurija

Proteinurija se lahko pojavi predvsem pri bolnikih z obstoječo ledvično okvaro ali pri tistih, ki jemljejo sorazmerno velike odmerke zaviralcev ACE. Pri bolnikih s klinično pomembno proteinurijo (več kot 1 g/dan) smete trandolapril predpisati šele po kritični oceni razmerja med tveganjem in koristmi zdravljenja za bolnika.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo na strup žuželk iz reda Hymenoptera

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so jemali zaviralec ACE v času izvajanja desenzibilizacije s strupom žuželk iz reda *Hymenoptera*, pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam pa so se lahko izognili z začasnim prenehanjem jemanja zaviralca ACE pred vsako desenzibilizacijo.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo LDL

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralec ACE med izvajanjem afereze lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom, so se redko pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije, vendar so se tudi tem lahko izognili z začasnim prenehanjem jemanja zaviralca ACE pred vsako aferezo.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih na dializi z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69®), ki se sočasno zdravijo tudi z zaviralcem ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih je torej treba uporabiti drugo vrsto dializne membrane ali pa antihipertenziv iz druge skupine.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetičnimi zdravili ali z inzulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE natančno spremljati glikemijo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE ne smete uvesti v času nosečnosti. Razen, če menite, da je nadaljevanje terapije z zaviralcem ACE nujno, morate pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, opraviti prehod na kak drug antihipertenziv z znanim profilom varnosti uporabe med nosečnostjo. Ko pri bolnici ugotovite nosečnost, ji morate torej nemudoma ukiniti zdravljenje z zaviralcem ACE in ji po potrebi predpisati kakšno drugo zdravilo (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Interakcije

Uporaba tega zdravila v kombinaciji z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, solmi kalija in litijem NA SPLOŠNO NI PRIPOROČLJIVA (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo vsebuje laktozo

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nepriporočljive kombinacije (glejte poglavje 4.4)

Kalij ali diuretiki, ki varčujejo s kalijem: amilorid, kalijev kanrenoat, spironolakton, triamteren, kalij (soli): Sočasna uporaba tega zdravila s kalijem ali diuretiki, ki varčujejo s kalijem, povečuje tveganje za hiperkaliemijo, še posebej pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Če menite, da je uporaba te kombinacije res potrebna, je nujno pogosto spremljanje serumske koncentracije kalija.

Litij:

Pride do povečanja koncentracije litija, lahko celo do toksičnih koncentracij (zaradi zmanjšanega izločanja litija skozi ledvica).

Sočasna uporaba trandolaprila z litijem ni priporočljiva, če pa se njuna sočasna uporaba izkaže za potrebno, je treba natančno spremljati serumske koncentracije litija.

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Tiazidi in diuretiki Henleyeve zanke:

Pri bolnikih na diuretični terapiji, še posebej pri tistih, ki so pred kratkim začeli z zdravljenjem, ali tistih, ki imajo pomanjkanje tekočine in/ali soli, lahko pride do močnega padca krvnega tlaka in/ali predrenalne odpovedi po začetku zdravljenja z zaviralcem ACE. Tveganje za hipotenzivne epizode lahko zmanjšate z ukinitvijo diuretika, s predhodnim povečanjem vnosa soli ali pa z uporabo manjšega odmerka zaviralca ACE ob uvedbi zdravljenja. Vsa nadaljnja povečanja odmerka zdravila naj bodo opravljena previdno. Trandolapril lahko tudi zmanjša izgubljanje kalija iz telesa, ki ga povzročajo tiazidni diuretiki in diuretiki Henleyeve zanke.

Antihipertenzivi:

Pri kombiniranju trandolaprila in drugih antihipertenzivov se lahko okrepi antihipertenzivni odziv na zaviralce ACE.

Antipsihotiki:

Pri sočasni uporabi se lahko pojavi posturalna hipotenzija.

Alopurinol, prokainamid, citostatiki ali imunosupresivi ter sistemski kortikosteroidi:

Pri njihovi sočasni uporabi z zaviralci ACE se lahko poveča tveganje za pojav levkopenije.

Nesteroidni antirevmatiki:

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in nesteroidnih antirevmatikov (npr. acetilsalicilne kisline v protivnetnih odmerkih, zaviralcev encima COX-2 in neselektivnih NSAR) lahko pride do zmanjšanja

antihipertenzivnega učinka zdravila. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in neselektivnih nesteroidnih antirevmatikov lahko vodi do povečanega tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z morebitno akutno ledvično odpovedjo, ter do povečanja serumske koncentracije kalija, posebno pri bolnikih, ki imajo tudi sicer slabo delovanje ledvic. To kombinacijo zdravil je treba predpisovati previdno, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani in po potrebi pri njih redno spremljajte delovanje ledvic ob uvedbi sočasne terapije in redno tudi kasneje med zdravljenjem.

Antidiabetiki (inzulin, sulfonamidni antidiabetiki):

Čeprav v kliničnih študijah ne opažajo povečanega tveganja za hipoglikemijo pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z inzulinom ali peroralnimi antidiabetičnimi zdravili ter sočasno še z zaviralcem ACE, so pri takšnih bolnikih poročali o primerih hipoglikemije. Zato je treba pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo natančno spremljati vrednosti glukoze v krvi, še posebej na začetku zdravljenja z zaviralcem ACE in pri povečevanju odmerka.

Antacidi:

Sočasna uporaba antacidov lahko vodi do zmanjšane absorpcije zaviralca ACE, zato mora med jemanjem trandolaprila in antacidov miniti najmanj dve uri.

Uporaba visokopretočnih membran iz poliakrilonitrila pri hemodializi:

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah na visokopretočne membrane iz poliakrilonitrila, ki se uporabljajo pri hemodializi. Kot pri drugih antihipertenzivih iz te kemične skupine torej velja, da se je treba izogibati tej kombinaciji pri predpisovanju zaviralcev ACE ledvičnim bolnikom na dializi.

Odsotnost interakcij z drugimi zdravili:

V študijah pri zdravih prostovoljcih niso opažali farmakokinetičnih interakcij ob kombiniranju trandolaprila z digoksinom, furosemidom, nifedipinom, glibenklamidom, propranololom ali cimetidinom. Sočasna uporaba trandolaprila tudi ni vplivala na antikoagulantno delovanje varfarina.

Pri bolnikih z motnjami delovanja levega ventrikla po akutnem miokardnem infarktu niso opažali kliničnih interakcij po sočasni uporabi trandolaprila s trombolitiki, acetilsalicilno kislino, zaviralci receptorjev beta, kalcijevimi antagonistami, nitrati, antikoagulantami, diuretiki ali digoksinom.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Epidemiološki dokazi o tveganju za teratogene učinke po izpostavljenosti ploda zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni in prepričljivi, vendar ni mogoče izključiti majhnega povečanja tveganja. Razen če menite, da je nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem ACE nujno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, preiti na jemanje kakega drugega antihipertenziva, ki ima znan profil varnosti za uporabo med nosečnostjo. Ko pri bolnici ugotovite nosečnost, je potrebno nemudoma prekiniti zdravljenje z zaviralcem ACE in ji po potrebi predpisati kakšno drugo zdravilo.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zastoj okostenitve lobanjskih kosti) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje, je priporočljivo ultrazvočno spremljanje delovanja ledvic in razvoja lobanje pri plodu. Otroke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba natančno spremljati, da ugotovite morebitno hipotenzijo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker ni na voljo podatkov glede uporabe zdravila Trandolapril Mylan med dojenjem, trandolaprila ne priporočamo; bolj priporočena so alternativna zdravila z bolj uveljavljenim varnostnim profilom v obdobju dojenja, zlasti pri dojenju novorojenčka ali prezgodaj rojenega otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi individualnih razlik v odzivanju na zdravljenje z zaviralci ACE se lahko pri bolniku zmanjša sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Trandolapril ima lahko manjši do zmeren vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji, še posebej na začetku zdravljenja, po povečanju odmerka in med sočasnim uživanjem alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni spodaj, v skladu z naslednjim dogovorom: 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	
Preiskave Neznana pogostnost	povečanje serumske vrednosti sečnine in kreatinina, zmanjšanje števila trombocitov, povečanje vrednosti jetrnih encimov (vključno s ASAT in ALAT)
Srčne bolezni Občasni ($> 1/1.000$ in $< 1/100$)	palpitacije
Bolezni krvi in limfatičnega sistema Neznana pogostnost	agranulocitoza, levkopenija
Bolezni živčevja Pogosti ($> 1/100$ in $< 1/10$)	glavobol, omotica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Pogosti ($> 1/100$ in $< 1/10$) Redki do zelo redki ($< 1/1.000$) Neznana pogostnost	kašelj draženje žrela, rinoreja dispneja, bronhitis
Bolezni prebavil Občasni ($> 1/1.000$ in $< 1/100$)	navzea

Redki do zelo redki (<1/1.000) Neznana pogostnost	bruhanje, trebušne bolečine, driska, zaprtje, dispepsija suha usta, pankreatitis
Bolezni sečil Neznana pogostnost	funkcionalna ledvična insuficienca, proteinurija
Bolezni kože in podkožja Občasni (>1/1.000 in <1/100) Redki do zelo redki (<1/1.000) Neznana pogostnost	pruritus, kožni izpuščaji angioedem, močnejše potenje, urtikarija alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva Redki do zelo redki (<1/1.000)	mialgija
Presnovne in prehranske motnje Neznana pogostnost	hiperkaliemija
Žilne bolezni Pogosti do zelo pogosti (>1/100) Neznana pogostnost	arterijska hipotenzija možganskožilni infarkt, sinkopa
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije Pogosti (>1/100 in <1/10) Občasni (>1/1.000 in <1/100) Redki do zelo redki (<1/1.000) Neznana pogostnost	astenija splošno slabo počutje navali vročine povišana telesna temperatura
Bolezni imunskega sistema Neznana pogostnost	alergijske reakcije, vključno s pruritusom in kožnim izpuščajem
Psihiatrične motnje Redki do zelo redki (<1/1.000)	živčnost, težave s spanjem, somnolenca

Neželeni učinki, ki so jih prijavljali pri zaviralcih ACE kot skupini zdravil (pogostnosti niso bile podane):

Preiskave:

zmanjšanje vrednosti hemoglobina in hematokrita

Srčne bolezni:

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

pancitopenija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

sinusitis, rinitis, glositis, bronhospazem

Bolezni prebavil:

ileus

Bolezni sečil:

zvišana vrednost bilirubina v serumu, hemolitična anemija s kongenitalnim pomanjkanjem encima G-6 PDH (glukoze-6-fosfat dehidrogenaze)

Bolezni kože in podkožja:

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

Žilne bolezni:

možganska krvavitev, prehodna ishemija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

holestatska zlatenica, hepatitis

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Največja odmerka, ki so ju uporabili v kliničnih študijah, sta bila 32 mg (enkratni odmerek, ki so ga dajali zdravim prostovoljcem) in 16 mg (večkratni odmerki, ki so jih dajali bolnikom s hipertenzijo). Med simptome prevelikega odmerjanja sodijo huda hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, motnje ravnovesja elektrolitov in ledvična odpoved.

Zdravljenje:

Bolnike, ki so zaužili prevelik odmerek tega zdravila, je treba skrbno spremljati, najbolje na oddelku za intenzivno nego. Pogosto jim je treba meriti serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina, potrebni terapevtski ukrepi pa so odvisni od jakosti simptomov. Opravite lahko izpiranje želodca, še posebej če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim. V primeru simptomatske hipotenzije bolnika postavite v položaj za šok. Hudo hipotenzijo lahko odpravite z dajanjem fiziološke raztopine soli ali drugih ekspanderjev plazme. V napatitvenem centru se lahko po potrebi uvede tudi zdravljenje z angiotenzinom II.

Trandolaprilat lahko odstranjujemo iz telesa tudi s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci ACE, enokomponentni pripravki
Oznaka ATC: C 09 AA10

Trandolapril je predzdravilo, ki se hitro in nespecifično hidrolizira do svojega močnega, dolgotrajno delujočega aktivnega presnovka trandolaprilata (drugi njegovi presnovki so neaktivni) in deluje kot peroralno aktiven zaviralec angiotenzinske konvertaze (zaviralec ACE) brez sulfhidrilne skupine. Poleg zavore ACE v plazmi so poskusi pokazali, da trandolapril zavira tudi tkivno ACE (še posebej v ožilju, srcu in nadledvičnih žlezah). Klinični pomen zaviranja tkivne ACE pri človeku še ni bil ugotovljen.

Angiotenzinska konvertaza je peptidildipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II in spodbuja presnovo bradikininina v njegove neaktivne fragmente.

Že majhni odmerki trandolaprila povzročijo močno zavoro ACE in s tem zmanjšajo nastajanje angiotenzina II in izločanje aldosterona ter povečajo aktivnost renina v plazmi z zavoro negativne povratne zanke.

Trandolapril torej deluje kot modulator sistema renin-angiotenzin-aldosteron, ki ima pomembno vlogo pri uravnavanju volumna krvi in krvnega tlaka.

Med druge mehanizme delovanja, ki so lahko pomembni pri vazodilatacijskem delovanju zaviralcev ACE, sodijo zavora razgradnje bradikininina, sproščanje prostaglandinov in zmanjšanje aktivnosti simpatičnega živčnega sistema.

Dobljene izsledke glede regresije srčne hipertrofije z izboljšanjem diastolične funkcije in elastičnosti arterij pri človeku lahko pojasnimo na podlagi lastnosti trandolaprila. Raziskave pri živalih so pokazale tudi zmanjšanje žilne hipertrofije.

Padec periferne upornosti, ki ga povzroči trandolapril, ne spremljata niti zastajanje tekočine in soli v telesu niti tahikardija.

Pri bolnikih s hipertenzijo trandolapril zmanjšuje sistolični in diastolični krvni tlak. Antihipertenzivno delovanje trandolaprila ni odvisno od koncentracije renina v plazmi.

Pri človeku je antihipertenzivni učinek trandolaprila viden približno 1 uro po zaužitju in traja še najmanj 24 ur, kar omogoči odmerjanje zdravila enkrat na dan. Trandolapril ne vpliva na cirkadiani (24-urni) ritem krvnega tlaka.

Antihipertenzivni učinek trandolaprila se ohranja tudi pri dolgotrajnem zdravljenju, brez pojava tolerance na zdravilo. Po ukinitvi zdravila ne pride do povratnega učinka. Ugotovili so, da zdravljenje s trandolaprilom spremlja povečanje ocen kakovosti življenja pri bolnikih.

Antihipertenzivni učinek trandolaprila je okrepljen pri njegovem kombiniranju z diuretikom ali s kalcijevim antagonistom.

Pri bolnikih z motnjami delovanja levega ventrikla po akutnem miokardnem infarktu je bila opravljena multicentrična in s placebom kontrolirana klinična študija. V njej so randomizirali skupaj 1749 bolnikov in sicer v skupino, ki je prejela placebo, ali skupino, ki je prejela trandolapril, od tretjega dne po akutnem miokardnem infarktu naprej. Bolnike so spremljali najmanj 24 mesecev.

Zdravljenje s trandolaprilom je vodilo do 22 % zmanjšanja skupne umrljivosti med bolniki, 25 % zmanjšanja umrljivosti zaradi srčnožilnih bolezni, 24 % zmanjšanja tveganja za nenadno smrt, 29 % zmanjšanja incidence hude ali rezistentne srčne insuficience in 14 % zmanjšanja pogostnosti ponavljajočih se miokardnih infarktov.

V primerjavi s placebom so imeli bolniki, ki so prejeli trandolapril, 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. Količina absorbiranega zdravila znaša 40 do 60 % zaužitega odmerka in uživanje hrane nanjo ne vpliva. Približno 36 % absorbirane količine zdravila se pretvori v trandolaprilat. Biološka uporabnost trandolaprilata po peroralni uporabi trandolaprila znaša približno 13 %.

Porazdelitev-biotransformacija-izločanje:

Trandolapril doseže svojo največjo plazemsko koncentracijo približno 30 minut po zaužitju. Iz plazme izginja hitro, saj znaša njegov razpolovni čas manj kot eno uro.

Trandolapril se hidrolizira do aktivnega presnovka trandolaprilata, ki je specifičen zaviralec ACE (angiotenzinske konvertaze). Uživanje hrane ne vpliva na količino nastalega trandolaprilata.

Trandolaprilat doseže največjo plazemsko koncentracijo 4 do 6 ur po zaužitju zdravila in je v več kot 80 % vezan na plazemske beljakovine. Trandolaprilat ima veliko vezavno afiniteto za ACE in pri tej vezavi pride do nasičenja, veže pa se tudi na albumin, vendar pri tej vezavi ne pride do nasičenja.

Po večkratni uporabi enkratnih dnevnih odmerkov trandolaprilata je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v povprečju v štirih dneh, tako pri zdravih prostovoljcih kot pri mladih ali starejših bolnikih s hipertenzijo ter pri bolnikih s srčno insuficienco. Dejanski razpolovni čas kopičenja trandolaprilata je med 16 in 24 ur.

Količina nepresnovljenega trandolaprilata, ki se izloči v seč, znaša 10 do 15 % uporabljenega odmerka, po peroralni uporabi radioaktivno označenega zdravila pa izmerimo v urinu 33 % radioaktivnosti in v blatu 66 %.

Ledvična insuficienca:

Ledvični očistek trandolaprilata, ki znaša približno 70 ml/min, je sorazmeren očistku kreatinina.

Plazemske koncentracije trandolaprilata so bistveno višje pri bolnikih z očistkom kreatinina ≤ 30 ml/min in pri bolnikih na hemodializi, zato je pri njih priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Po večkratnem odmerjanju zdravila pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v povprečju v štirih dneh, ne glede na stopnjo ledvične odpovedi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke zdravila opazili le pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile veliko večje od največje stopnje izpostavljenosti pri človeku, da so praktično nepomembne za klinično uporabo. Sem sodijo na primer anemija, draženje želodčne sluznice in razjeda na želodcu.

V študijah toksičnosti za razmnoževanje so ugotovili vpliv na razvoj ledvic pri podganjih mladičih s povečano pojavnostjo razširitve ledvične čašice po odmerkih najmanj 10 mg/kg/dan, vendar to ni vplivalo na normalnem razvoj mladičev.

Trandolapril ni mutagen ali kancerogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dimetikon
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
predgelirani koruzni škrob
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica 0,5 mg kapsule:

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

Ovojnica 1 mg kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
eritrozín (E127)
sončno rumeno (E110)

Ovojnica 2 mg kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
eritrozín (E127)
sončno rumeno (E110)

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.
Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC/Al)

0,5 mg, 1 mg, 2 mg:

14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90 in 100 kapsul

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

Generics [UK] Ltd.,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire EN6 1TL,
Velika Britanija

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

Trandolapril Mylan 0,5 mg trde kapsule: 5363-I-1663/09

Trandolapril Mylan 1 mg trde kapsule: 5363-I-1664/09, pakiranje po 30 kapsul

Trandolapril Mylan 1 mg trde kapsule: 5363-I-1665/09, pakiranje po 90 kapsul

Trandolapril Mylan 2 mg trde kapsule: 5363-I-1666/09, pakiranje po 30 kapsul

Trandolapril Mylan 2 mg trde kapsule: 5363-I-1667/09, pakiranje po 90 kapsul

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.11.2010