

1. IME ZDRAVILA

Trandolapril Actavis 2 mg trde kapsule

Trandolapril Actavis 4 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 2 mg trandolaprila.

Pomožna snov: 54,0 mg laktoze monohidrat, 0,233 mg alurno rdeče AC (E129).

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg trandolaprila.

Pomožna snov: 52,0 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Škrlatno rdeče neprozorno telo in škrlatno rdeč neprozoren pokrovček. Pokrovček ima črn vtis TN in 2.

Belo neprozorno telo in bel neprozoren pokrovček. Pokrovček ima črn vtis TN in 4.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Disfunkcija levega srčnega prekata (iztisni delež ≤ 35 odstotkov) po miokardnem infarktu s simptomi srčnega popuščanja ali brez njih in/ali z rezidualno ishemijo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pot uporabe: za peroralno uporabo.

Način uporabe

Kapsule Trandolapril Actavis se lahko jemljejo pred, med ali po obrokih, ker zaužitje s hrano ne spremeni biološke uporabnosti trandolaprila ali njegovega aktivnega presnovka.

Trandolapril Actavis trde kapsule se lahko jemljejo z nekaj vode pred, med ali po obroku, v obliki enkratnega dnevnega odmerka. Kapsule je treba pogoltniti cele.

Odrasli:

Hipertenzija

Za odrasle, ki ne jemljejo diuretikov, nimajo kongestivnega srčnega popuščanja in ledvične ali jetrne insuficience, je priporočen začetni dnevni odmerek 0,5 mg enkrat na dan. Z 0,5 - miligramskim odmerkom bo terapevtski odziv dosežen pri manjšem številu bolnikov.

Odmerek je treba podvojiti v obdobju od 2 do 4 tednov do največjega dnevnega odmerka 4 mg, na podlagi bolnikovega odziva.

Običajni vzdrževalni odmerek je od 1 do 2 mg enkrat na dan. Če pri 4-miligramskem odmerku zdravila Trandolapril Actavis trde kapsule klinični odziv ni zadosten, je treba razmisliti o kombiniranem zdravljenju z drugimi antihipertenzivnimi zdravili.

Disfunkcija levega srčnega prekata po miokardnem infarktu

Po akutnem miokardnem infarktu se z zdravljenjem lahko začne po tretjem dnevu, takoj, ko so doseženi potrebni pogoji za zdravljenje (stabilna hemodinamika in obvladovanje kakršnekoli rezidualne ishemije), vendar najkasneje sedmi dan po akutnem infarktu. Začetni odmerek mora biti majhen (glejte poglavje 4.4), zlasti, če ima bolnik pri uvajanju terapije normalen ali nizek krvni tlak. Zdravljenje je treba začeti z dnevnim odmerkom 0,5 mg. Naslednji dan je treba odmerek zvečati na 1 mg, ki ga bolnik jemlje enkrat na dan, 2 dni. Odmerek se nato postopno zveča do največjega dnevnega odmerka 4 mg enkrat na dan.

Zdravljenje je treba začeti v bolnišnici pod strogim zdravniškim nadzorom. Še posebej pozorno je treba nadzirati krvni tlak. Hitro povečevanje odmerkov je lahko začasno ustavljeno, odvisno od bolnikovega prenašanja (lahko se pojavijo reakcije kot je simptomatska hipotenzija).

V primeru pojava hipotenzije je treba vsa zdravila za zniževanje krvnega tlaka, ki se jemljejo sočasno, kot so vazodilatatorji, vključno z nitrati in diuretiki, natančno preveriti in zmanjšati njihove odmerke, če je to mogoče. Odmerek zdravila Trandolapril Actavis trde kapsule je treba zmanjšati le, če omenjeni ukrepi niso učinkoviti ali niso mogoči.

Trandolapril Actavis trde kapsule se lahko jemljejo v kombinaciji z drugimi zdravili, ki se jih običajno daje po miokardnem infarktu (npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, acetilsalicilna kislina).

Če bolnik trandolapril dobro prenaša, mora zdravljenje nadaljevati še najmanj 2 leti po infarktu.

Predhodno zdravljenje z diuretiki

Bolnikom, pri katerih obstaja tveganje zaradi spodbujenega renin-angiotenzin sistema (npr. tisti, pri katerih je potrebno odvajanje vode ali natrija) je treba zdravljenje z diuretikom prekiniti 2 - 3 dni pred začetkom zdravljenja z 0,5 mg trandolaprila, da se zmanjša verjetnost pojava simptomatske hipotenzije. Jemanje diuretika se po potrebi lahko nadaljuje kasneje. Odvajanje vode in natrija je treba uravnati pred začetkom zdravljenja z zdravilom Trandolapril Actavis trde kapsule, če je možno.

Pred začetkom in v obdobju dveh tednov po začetku zdravljenja je pri teh bolnikih priporočljivo merjenje plazemskih vrednosti kreatinina in kalija.

Po prvem odmerku in ob povečevanju odmerka zdravila Trandolapril Actavis trde kapsule in/ali diuretika Henlejeve zanke, mora biti bolnik 6 ur pod zdravniškim nadzorom, da bi se izognili nenadzorovani hipotenzivni reakciji.

Srčno popuščanje

Pri hipertenzivnih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ter z ledvično insuficienco ali brez nje, so po zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) opazili simptomatsko

hipotenzijo. Pri takih bolnikih je treba zdravljenje začeti z 0,5 mg trandolaprila enkrat na dan, pod strogim zdravniškim nadzorom v bolnišnici.

Prilagoditev odmerka pri ledvični okvari

Za bolnike z blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 - 70 ml/min,) so priporočljivi običajni odmerki za odrasle in starostnike.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 10 in 30 ml/min je treba zdravljenje začeti z dnevnim odmerkom 0,5 mg, ki se ga lahko zveča do 1 mg, če je potrebno. Pri teh bolnikih mora zdravljenje potekati pod skrbnim nadzorom zdravnika, pri čemer bo morda potrebno spremljanje ravni kalija in kreatinina.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek <10 ml/min (0,17 ml/s) ali tistih na dializi je odmerek 0,5 mg na dan, kot enkratni odmerek. Pri teh bolnikih mora zdravljenje potekati pod skrbnim nadzorom zdravnika. Potrebno je spremljati ravni kalija in kreatinina.

Odmerjanje za bolnike s terminalno ledvično insuficienco in dializne bolnike ni bilo določeno.

Dializa: Ni znano, če sta trandolapril ali trandoprilat odstranjena z dializo. Vseeno je pričakovati, da se z dializo iz krvnega obtoka odstrani aktivna oblika – trandolaprilat, kar se lahko kaže kot izguba nadzora nad krvnim tlakom. Zaradi tega je treba med dializo skrbno spremljati bolnikov krvni tlak ter po potrebi prilagoditi odmerek trandolaprila.

Renovaskularna hipertenzija

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

Prilagoditev odmerka pri jetrni okvari

Pri bolnikih s hudo okvaro v delovanju jeter se lahko zmanjšata presnovna očistka predzdravila – trandolaprila in aktivnega presnovka – trandolaprilata, kar se kaže v obsežnem zvečanju plazemske ravni trandolaprila in manjšem zvečanju ravni trandolaprilata. Zdravljenje z zdravilom Trandolapril Actavis trde kapsule je treba začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 0,5 mg pod nadzorom zdravnika. Največjega dnevnega odmerka trandolaprila 2 mg ni dovoljeno preseči.

Starostniki

Odmerek je za starejše bolnike enak kot pri odraslih. Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in jeter odmerkov ni potrebno zmanjšati. Ker so lahko nekateri starejši bolniki posebno občutljivi na zaviralce ACE, je priporočljivo na začetku uporabiti nizke odmerke in spremljati odziv krvnega tlaka in delovanje ledvic. Pri starejših bolnikih, ki sočasno jemljejo diuretike, imajo kongestivno srčno popuščanje ali ledvično ali jetrno insuficienco, je potrebna previdnost. Zvečanje odmerkov mora potekati v odvisnosti od potrebe po nadzoru krvnega tlaka.

Pediatrična populacija

Uporabe zdravila Trandolapril Actavis trde kapsule pri otrocih niso preučili, zato uporaba pri tej starostni skupini ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Znana preobčutljivost za trandolapril ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1 ali druge zaviralce ACE
- znana preobčutljivost, vključno z angioedemom (na primer Quinckejev edem) v povezavi s predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE v anamnezi
- hereditarni ali idiopatski angioedem
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ocena delovanja ledvic

Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem je treba ocenjevati bolnikovo delovanje ledvic. Pri že obstoječi ledvični okvari ali uporabi velikih odmerkov se lahko pojavi proteinurija.

Simptomatska hipotenzija

Simptomatsko hipotenzijo so redko opazili pri nezapletenih primerih hipertenzivnih bolnikov po prvem odmerku in tudi po povečanju odmerka trandolaprila. Hipotenzija se pogosteje pojavi pri tistih hipertenzivnih bolnikih, ki jemljejo trandolapril in imajo zmanjšan volumen telesnih tekočin npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, omejenega vnosa soli, dialize, diareje ali bruhanja, ali imajo hudo, z reninom pogojeno hipertenzijo. Zato je potrebno pri teh bolnikih zdravljenje z diuretiki prekiniti in količino in/ali izgubo soli uravnati pred začetkom zdravljenja s trandolaprilom. Pod določenimi pogoji, razen v primeru hudega pomanjkanja tekočine, kot je zožitev ledvične arterije, srčno popuščanje in ciroza jeter z edemi in/ali ascitesom, se pojavi izrazita aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Simptomatsko hipotenzijo so opazili pri bolnikih s srčnim popuščanjem z ledvično insuficienco ali brez nje. Pogosteje se pojavi pri bolnikih s hujšimi oblikami srčnega popuščanja, kot posledica velikih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke, hiponatriemije ali funkcionalne okvare ledvic. Bolnike, pri katerih je tveganje za pojav simptomatske hipotenzije večje, je treba skrbno nadzorovati na začetku zdravljenja in ob prilagoditvi odmerkov. Podobno velja tudi za bolnike z ishemičnimi srčnimi ali možgansko-žilnimi boleznimi, pri katerih lahko prevelik padec krvnega tlaka povzroči miokardni infarkt ali srčno-žilni dogodek.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeč položaj in mu po potrebi dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljnje odmerke. Ti se običajno dajejo brez težav, po tem, ko se po zvečanju volumna zviša krvni tlak.

Če je prisotna bradikardija, bo morda potrebno tudi intravensko dajanje atropina.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se lahko sistemski krvni tlak dodatno zniža zaradi trandolaprila. Ta dogodek je pričakovan in običajno ne predstavlja razloga za ukinitve zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, bo morda potrebno zmanjšati odmerek ali ukiniti zdravljenje s trandolaprilom.

Predhodno zdravljenje z diuretiki

V primeru predhodnega zdravljenja z diuretiki je potrebno uvesti previdnostne ukrepe: Priporočljivo je ali diuretično zdravljenje ukiniti vsaj 72 ur pred uvedbo zdravljenja s trandolaprilom in/ali začeti z odmerkom 0,5 mg dnevno. V tem primeru je potrebno odmerek prilagoditi glede na bolnikov odziv. Če je nujno potrebno nadaljevati z diuretičnim zdravljenjem, je potreben zdravstveni nadzor.

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.

Hipotenzija pri akutnem miokardnem infarktu

Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom, pri katerih obstaja tveganje za nadaljnje resno poslabšanje hemodinamike po zdravljenju z vazodilatatorjem, se zdravljenja s trandolaprilom ne sme začeti. To je pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom 100 mg Hg ali manj, ali tistih s kardiogenim šokom.

Stenoza aortne ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri drugih zaviralcih ACE, se trandolaprila ne priporoča pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke in obstrukcijo pri iztisu iz levega srčnega prekata kot sta aortna stenoza ali hipertrofična kardiomiopatija. V primeru pomembnih hemodinamičnih motenj se trandolaprila ne sme dajati.

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.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri ledvični okvari (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) je treba začetni odmerek trandolaprila prilagoditi bolnikovemu očistku kreatinina (glejte poglavje 4.2) in nato njegovemu odzivu na zdravljenje. Pri teh bolnikih je rutinsko spremljanje kreatinina in kalija del običajne klinične prakse.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko pride do nadaljnje okvare v delovanju ledvic po začetku zdravljenja z zaviralci ACE. V teh primerih so poročali o akutni ledvični odpovedi, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko in enostransko stenozo ledvičnih arterij, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze, so opazili porast vrednosti sečnine v krvi in serumskega kreatinina, ki je bil običajno reverzibilen po prekinitvi zdravljenja. To je bolj verjetno pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija je tveganje za nastanek hude hipotenzije in ledvične insuficience večje. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod strogim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki, ki se jih previdno povečuje. Ker zdravljenje z diuretiki lahko še dodatno prispeva k zgornjim navedbam, je treba zdravljenje z diuretiki ukiniti in v prvih tednih zdravljenja s trandolaprilom spremljati delovanje ledvic.

Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih, ki niso imeli obstoječih ledvičnih žilnih bolezni, je prišlo običajno do blagega, prehodnega porasta vrednosti sečninskega dušika v krvi in serumskega kreatinina, še posebej, če so trandolapril jemali skupaj z diuretikom. Lahko se pojavi proteinurija. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z že obstoječo ledvično okvaro. Možno je, da bo treba zmanjšati odmerek in/ali prenehati zdravljenje s diuretikom in/ali trandolaprilom.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je potrebno upoštevati tveganje za pojav hiperkaliemije in redno spremljati bolnikovo elektrolitsko stanje.

Pri akutnem miokardnem infarktu se zdravljenje s trandolaprilom ne sme začeti pri bolnikih z dokazano okvaro v delovanju ledvic (serumska koncentracija kreatinina je večja od 177 mikromolov/l in/ali je prisotna proteinurija 500 mg/24 ur). Če do okvare v delovanju ledvic pride med zdravljenjem s trandolaprilom (serumska koncentracija kreatinina preseže 265 mikromolov/l ali se koncentracija iz obdobja pred začetkom zdravljenja podvoji), mora zdravnik razmisliti o ustavitvi zdravljenja s trandolaprilom.

O uporabi trandolaprila pri bolnikih s presajenimi ledvicami ni izkušenj. Zaradi tega zdravljenje s trandolaprilom ni priporočljivo.

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno s trandolaprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla. Angioedem se lahko pojavi kadarkoli, vendar se zlasti pojavi v prvih tednih zdravljenja. Le redkokdaj se pojavi po dolgotrajnem zdravljenju z zaviralci ACE. V takih primerih je treba zdravljenje s trandolaprilom takoj ustaviti ter pred odpustom iz bolnišnice bolnika ustrezno zdraviti in spremljati. Tudi v primerih, ko se pojavi samo otekanje jezika, brez dihalne stiske, bodo bolniki morda potrebovali daljše opazovanje, ker obstaja možnost, da zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ne bo zadostovalo. Angioedem obraza običajno spontano izgine.

Zelo redko so poročali o smrtnih primerih zaradi angioedema, povezanih z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, ki imajo težave z jezikom, glasilkami ali grlom je bolj verjeten pojav obstrukcije dihalnih poti, posebno pri tistih, ki imajo operacijo dihalnih poti v anamnezi. V primeru pojava obstrukcije, je treba subkutano takoj dati 0,3-0,5 ml razopine adrenalina (1:1000) in/ali vzdrževati prehodnost dihalnih poti. Bolnik mora biti pod strogim zdravniškim nadzorom dokler simptomi popolnoma in trajno ne izzvenijo. Potrebna je previdnost pri bolnikih z anamnezo idiopatskega angionevrotičnega edema. Trandolapril je kontraindiciran v primeru, če je bil angioedem neželeni učinek jemanja zaviralcev ACE (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci angiotenzinske konvertaze v večjem odstotku povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase, kakor pri ostalih.

Tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralci ACE je večje pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so 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).

Anafilaktoidne reakcije pri dializnih bolnikih

Pri bolnikih, ki so bili na dializi z visoko pretočnimi membranami (npr. AN 69) in so bili sočasno zdravljeni z zaviralcem ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali o drugem antihipertenzivnem zdravilu.

Anafilaktoidne reakcije med odstranjevanjem lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Anafilaktoidne reakcije, ki so ogrožale življenje, so se redko pojavile pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE med odstranjevanjem lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom. Tem reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE pred vsakim odstranjevanjem.

Desenzibilizacija

Bolniki, ki med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. *hymenoptera venom*) dobivajo zaviralec ACE, imajo zakasnjene anafilaktoidne reakcije (v nekaterih primerih smrtno nevarne). Pri istih bolnikih so se reakcijam izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE. Te reakcije so se ponovile pri nenamernem ponovnem jemanju zdravila.

Jetrna okvara

Ker je trandolapril predzdravilo in se v zdravilo presnavlja v jetrih, je pri bolnikih z okvaro v delovanju jeter potrebna posebna previdnost in strog nadzor. Zaviralce ACE so redkeje povezali z sindromom, ki se začne s holestatičnim hepatitisom in napreduje v fulminantno nekrozo jeter in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni znan. Bolniki, pri katerih se razvije zlatenica ali se izrazito povečajo ravni jetrnih encimov in jemljejo zaviralec ACE, morajo z jemanjem zaviralca ACE prenehati in dobiti ustrezno zdravstveno obravnavo.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov zapletov, se je nevtropenija pojavila redko. Nevtropenija in agranulocitoza sta po ukinitvi zaviralca ACE reverzibilni. Trandolapril je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih s kolagenskimi žilnimi boleznimi (kot sta lupus eritematosus in skleroderma) in pri tistih, ki se zdravijo z imunosupresivi, alopurinolom ali prokainamidom. Previdnost je potrebna pri bolnikih s kombinacijo dejavnikov, ki bi lahko povzročili zaplete, še posebej, če je že prisotna okvara v delovanju ledvic in sočasno zdravljenje, zlasti s kortikosteroidi in antimetaboliti. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile hude okužbe in v nekaj primerih ni bilo odziva na intenzivno antibiotično zdravljenje. Če se trandolapril uporablja pri takih bolnikih, je priporočljivo redno spremljanje števila belih krvnih celic in nivo proteinov v urinu. Bolnike je treba poučiti, naj poročajo o kakršnemkoli znaku okužbe.

Rasa

Zaviralci angiotenzinske konvertaze v večjem odstotku povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri ostalih.

Kot pri ostalih zaviralcih ACE, je tudi trandolapril lahko manj učinkovit za zniževanje krvnega tlaka pri bolnikih črne rase v primerjavi z bolniki ostalih ras; morda zaradi tega, ker je v populaciji hipertenzivnih bolnikov črne rase prevalenca manjših vrednosti renina večja.

Kašelj

Pri zdravljenju z zaviralci ACE so poročali o kašlju. Značilen je neproduktiven (suh), vztrajen kašelj, ki preneha po ukinitvi zdravljenja. Kašelj, povzročen z zaviralci ACE, je treba upoštevati kot del diferencialne diagnoze kašlja.

Kirurški poseg/anestezija

Pri bolnikih, ki so podvrženi kirurškemu posegu ali med anestezijo z učinkovinami, ki povzročajo hipotenzijo, lahko trandolapril zavre nastanek angiotenzina II po dodatnem kompenzatornem sproščanju renina. Če se pojavi hipotenzija in se ugotovi, da je posledica tega mehanizma, jo lahko ublažimo s povečanjem volumna telesnih tekočin.

Pediatrična uporaba

Varnost in učinkovitost trandolaprila pri otrocih ni bila proučevana.

Hiperkaliemija

Pri hipertenzivnih bolnikih so opazili zvečane serumske vrednosti kalija (glejte tudi poglavje 4.5). Tveganje za razvoj hiperkaliemije obstaja pri bolnikih z ledvično insuficienco, pri bolnikih s poslabšanim delovanjem ledvic, pri starejših bolnikih (> 70 let), pri sladkornih bolnikih, pri bolnikih z vmesnimi dogodki, zlasti z dehidracijo, z akutno dekompenzacijo srca, z metabolno acidozo ali pri tistih, ki sočasno jemljejo diuretike, ki varčujejo kalij, nadomestke kalija ali nadomestke soli s kalijem ali tistih, ki jemljejo druga zdravila, povezana z zvečanjem serumskega kalija (npr. heparin). Če se domneva, da je sočasna uporaba omenjenih zdravil primerna, je serumske vrednosti kalija priporočljivo redno spremljati (glejte poglavje 4.5).

Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne odzovejo na zdravljenje z antihipertenzivi, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin. Uporaba trandolaprila zato ni priporočljiva.

Proteinurija

Proteinurija se lahko pojavi predvsem pri bolnikih z obstoječo okvaro v delovanju ledvic ali pri jemanju relativno velikih odmerkov trandolaprila. Pri zdravljenju bolnikov s klinično pomembno proteinurijo (več kot 1g/dan), se trandolapril lahko uporabi le po natančni oceni razmerja med tveganjem in koristjo, pri čemer je treba redno preverjati klinične in laboratorijske parametre.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri sladkornih bolnikih, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali uporabljajo insulin, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE skrbno nadzirati 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).

Litij

Kombinacija litija in trandolaprila v splošnem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

To zdravilo na splošno ni priporočljivo v kombinaciji z diuretiki, ki zadržujejo kalij in s kalijevimi solmi (glejte poglavje 4.5).

Dedne motnje

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

Splošno

Pri nekaterih bolnikih, ki so že zdravljeni z diuretiki, je lahko padec krvnega tlaka na začetku zdravljenja s trandolaprilom zelo velik, še posebej če je bilo zdravljenje z diuretiki uvedeno pred kratkim.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za kombinacije, ki jih ne priporočamo glejte poglavje 4.4.

Diuretiki

Kadar se k zdravljenju s trandolaprilom doda diuretik ali drugi antihipertenziv, se antihipertenzivni učinki običajno seštevajo. Zdravila, ki zavirajo adrenergične receptorje se lahko kombinirajo s trandolaprilom le pod skrbnim nadzorom.

Pri bolnikih, ki jemljejo diuretik in posebej pri tistih, ki so pred kratkim začeli zdravljenje z diuretikom, se po uvedbi zdravljenja z zaviralcem ACE lahko pojavi pretirano znižanje krvnega tlaka in/ali predrenalna odpoved. Možnost pojava simptomatske hipotenzije se lahko zmanjša tako, da se zdravljenje z diuretikom prekine pred začetkom zdravljenja s trandolaprilom in z začetkom zdravljenja z nižjimi odmerki zaviralca ACE (glejte poglavje 4.4).

Nadomestki kalija, diuretiki, ki varčujejo kalij ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čprav so v kliničnih preskušanih serumske vrednosti kalija običajno ostale znotraj normalnih vrednosti, se je pri nekaterih bolnikih pojavila hiperkaliemija. Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, sladkorno bolezen in sočasno uporabo diuretikov, ki varčujejo kalij (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), nadomestkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij in/ali okvaro levega srčnega prekata po miokardnem infarktu. Uporaba nadomestkov kalija, diuretikov, ki varčujejo kalij ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, še posebej pri bolnikih z okvaro v delovanju ledvic, lahko vodi do pomembnega zvečanja serumske vrednosti kalija.

V randomizirani, s placebom kontrolirani študiji vzporednih skupin TRACE (*TRAndolapril Cardiac Evaluation Study*) pri bolnikih, ki so preživeli akutni miokardni infarkt in so imeli rezidualno sistolično disfunkcijo levega prekata, so hiperkaliemijo kot neželen učinek v skupini s trandolaprilom zabeležili pri 5 % (0,2 % povezanih primerov) in v skupini s placebom pri 3 % preiskovancev (noben povezan). Osemdeset preiskovancev (80 %) v tej študiji je prejelo diuretike. Glejte poglavje 4.4.

Sočasno dajanje trandolaprila in diuretikov, ki povzročajo izločanje kalija, lahko izboljša hipokaliemijo, ki jo povzroči diuretik.

Litij

Trandolapril lahko zmanjša izločanje litija. Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem zvečanju serumske koncentracije in o toksičnosti litija. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko zveča tveganje za toksične učinke litija in še stopnjuje njegovo že povečano toksičnost zaradi jemanja zaviralcev ACE. Sočasna uporaba

trandolaprila in litija ni priporočljiva, če pa je kombinacija nujna, je treba skrbno spremljati serumske koncentracije litija (glejte poglavje 4.4).

Alopurinol, prokaiamid, citostatične ali imunosupresivne učinkovine, sistemski kortikosteroidi

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

Nestroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino = 3 g/dan
Dolgotrajno dajanje NSAID lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca ACE. Učinki NSAID in zaviralcev ACE na serumske vrednosti kalija se seštevajo, kar se lahko kaže v poslabšanju ledvičnega delovanja. Učinki so običajno reverzibilni. Redkeje se lahko pojavi akutna ledvična odpoved, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, kot so starejši ali dehidrirani bolniki. Če bolniku, ki se zdravi z trandolaprilom dodamo ali ukinemo zdravljenje s katerim koli zdravilom NSAID, mora biti spremljanje krvnega tlaka pacienta pogostejše.

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasna uporaba teh zdravil lahko zveča hipotenzivni učinek trandolaprila. Sočasna uporaba trandolaprila in gliceriltrinitrata ter drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko dodatno zniža krvni tlak.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasna uporaba nekaterih inhalacijskih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko dodatno zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenziven učinek zaviralcev ACE. Bolnike je treba skrbno spremljati.

Antidiabetiki

V epidemioloških študijah se je izkazalo, da sočasno dajanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (insulin, peroralna antidiabetična zdravila) lahko povzroči zvečan učinek na zmanjševanje krvnega sladkorja z večjim tveganjem za pojav hipoglikemije. Ta pojav je bolj verjeten v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, nitrati

Trandolapril se lahko sočasno uporablja z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in/ali nitrati.

Uporaba visokopretočnih poliakrilonitrilnih membran pri hemodializi

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

Antacidi

Antacidi, lahko povzročijo zmanjšano biološko razpoložljivost zaviralcev ACE.

Alkohol

Alkohol povečuje tveganje za hipotenzijo.

Anestetiki

Zaviralci ACE lahko povečajo hipotenzivni učinek nekaterih inhalacijskih anestetikov.

Odsotnost interakcij z drugimi zdravili pri zdravih prostovoljcih

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 sočasnem dajanju zdravila Trandolapril Actavis trde kapsule in trombolitikov, aspirina, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, nitratov, antikoagulantov, diuretikov ali digoksina niso opazili kliničnih interakcij pri bolnikih z disfunkcijo levega srčnega prekata po miokardnem infarktu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Razen v primerih, ko se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z 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, oligohidramniji, 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 zdravila Trandolapril Actavis trde kapsule med dojenjem, zdravila Trandolapril Actavis trde kapsule 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

Glede na farmakološke lastnosti trandolaprila, ni pričakovanega nobenega posebnega učinka. Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile opravljene. Pri nekaterih osebah lahko zaviralci ACE vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, posebno na začetku zdravljenja, po povečanju odmerka, pri zamenjavi zdravila ali pri sočasnem uživanju alkohola. Zaradi tega, po prvem odmerku ali kasnejših povečanjih odmerka, vožnja ali upravljanje s stroji ni priporočljivo.

4.8 Neželeni učinki

Naslednja preglednica prikazuje neželene učinke, zabeležene v kliničnih preskušanih trandolaprilu (pri hipertenziji [n = 2.520] in po miokardnem infarktu [n = 876]) in v obdobju trženja .

Med zdravljenjem s trandolaprilom ali drugimi zaviralci ACE so opazili naslednje neželene učinke, ki so razvrščeni po pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti v primerih, ko je bilo resnost mogoče oceniti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasno: okužba zgornjih dihal
Redko: okužba sečil, bronhitis, faringitis

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

redko: zmanjšanje hemoglobina, zmanjšan hematokrit, motnja trombocitov, anemija, levkopenija, depresija kostnega mozga, nevtropenija, eozinofilija
zelo redko: trombocitopenija, agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), hemolitična anemija, limfadenopatija, avtoimunska bolezen
neznano: pancitopenija

Spremembe v krvi se pogosteje pojavijo pri bolnikih z ledvično insuficienco in bolnikih s kolagensko žilno boleznijo kot sta eritematozni lupus in sklerodermija ter pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko spodbudijo spremembe v krvni sliki (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Poročali so o posameznih primerih hemolitične anemije pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza (G-6-PD).

Bolezni imunskega sistema:

redko: preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje:

občasno: hiperkaliemija, anoreksija
redko: hiperglikemija, hiponatriemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hiperurikemija, protin, povečan apetit, encimske nepravilnosti
zelo redko: hipoglikemija

Psihiatrične motnje:

občasno: spremembe razpoloženja, motnje spanja, nespečnost, zmanjšanje libida
redko: zmedenost, depresija, halucinacije, anksioznost, vznemirjenost, apatija

Bolezni živčevja

pogosto: omotica, glavobol
občasno: parestezija, vrtoglavica, motnje okušanja
redko: zaspanost, motnje ravnotežja, mišični krči, živčnost, tinitus, zamegljen vid, sinkopa, migrena, migrena brez avre

Očesne bolezni:

redko: blefaritis, edem veznice, motnje vida, motnje oči

Srčne bolezni:

občasno: miokardni infarkt ali možgansko-žilni dogodek, verjetno zaradi prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4), miokardna ishemija, angina pectoris, srčno popuščanje, palpitanje, tahikardija,
ni znano: atrioventrikularni blok, zastoj srca, aritmija, nepravilnosti v elektrokardiogramu

V posameznih primerih se lahko pojavi hipotenzija na začetku zdravljenja ali pri zvečanju odmerka trandolaprila in/ali diuretika. To so opazili predvsem pri bolnikih, pri katerih obstaja večje tveganje npr. bolniki, ki imajo zaradi zdravljenja z diuretiki manjši volumen telesnih tekočin ali manj soli, srčno popuščanje in hudo renalno hipertenzijo. Lahko se pojavijo simptomi kot so omotica, občutek utrujenosti, motnje vida, ki jih redko spremlja izguba zavesti (sinkopa).

Pri zaviralcih ACE so v povezavi z velikim padcem krvnega tlaka poročali o posameznih primerih tahikardije, palpitanja, aritmije, bolečine v prsih, angine pectoris, miokardnega infarkta, prehodnih ishemičnih napadov in kapi.

Če se trandolapril daje bolnikom z miokardnim infarkt, je možno, da se pojavi AV blok druge ali tretje stopnje in/ali huda hipotenzija in/ali ledvična okvara, ter v redkih primerih kardiogeni šok, še posebej v prvih 24 urah.

Žilne bolezni:

pogosto: ortostatski učinki (vključno s hipotenzijo *)
občasno: Raynaudov fenomen
redko: hipertenzija, angiopatije, periferne vaskularne motnje, krčne žile

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

pogosto: kašelj
občasno: dispneja, rinitis, suho grlo, hripavost, sinuzitis, stomatitis, glositis
redko: krvavitev iz nosu, infiltracija pljuč
zelo redko: bronhospazem, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica

Bolezni prebavil:

pogosto: diareja, bruhanje
občasno: navzea, bolečina v trebuhu in prebavne motnje, konstipacija
redko: suha usta, izguba apetita, hematemeza, gastritis, napenjanje
zelo redko: ileus, pankreatitis, intestinalni angioedem

Bolezni jeter:

zelo redko: hepatitis, bodisi hepatocelularni ali holestatični, zlatenica

Bolezni kože in podkožja:

občasno: izpuščaji, srbenje
redko: preobčutljivost/angionevrotični edem: o angionevrotičnem edemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla so poročali redko (glejte poglavje 4.4), koprivnica, alopecija, psoriza, ekcem, akne, suha koža, prekomerno znojenje, pemfigus, multiformni eritem, preobčutljivost na svetlobo, zardevanje, oniholiza, napredovanje Raynaudove bolezni
zelo redko: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom

Poročali so o kompleksu simptomov, ki lahko vključujejo enega ali več izmed naslednjih simptomov: visoka telesna temperatura, vaskulitis, mialgija, artralgijski/artritis, pozitivna antinuklearna protitelesa (ANA - antinuclear antibodies), zvečana hitrost sedimentacije (ESR

- red blood cell sedimentation rate) rdečih krvnih celic, eozinofilija in levkocitoza, izpuščaj, fotosenzitivnost ali drugi dermatološki pojavi.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasno: bolečina v hrbtu, mišični krči, bolečine v okončinah
redko: bolečine v sklepih, bolečine v kosteh, osteoartritis
ni znano: mialgija

Bolezni sečil:

pogosto: motnje v delovanju ledvic
redko: uremija, akutna odpoved ledvic, proteinurija, poliurija, polakisurija
zelo redko: oligurija/anurija, intersticijski bakterijski nefritis

Motnje reprodukcije in dojk:

občasno: impotenca
redko: ginekomastija

Prirojene in dedne genetske motnje:

redko: prirojene arterijske deformacije, ihtioza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

pogosto: astenija
občasno: utrujenost, splošna utrujenost, bolečine v prsih, periferni edem, nenormalno počutje
redko: vročinski oblivi, edem
ni znano: povišana telesna temperatura

Preiskave:

občasno: povečane vrednosti sečnine v krvi, serumskega kreatinina in jetrnih encimov
redko: povečane vrednosti serumskega bilirubina
ni znano: povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišana koncentracija laktat-dehidrogenaze, nepravilnosti v rezultatih laboratorijskih preiskav.

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih:

redko: poškodbe

* Hipotenzija se pojavi pogosto pri bolnikih z okvaro levega prekata po miokardnem infarktu, iz klinične študije TRACE (n=876). Vendar pa je pogostnost pojavljanja občasna pri bolnikih iz kliničnih študij s hipertenzijo (n=2,520).

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Pancitopenija, hemolitična anemija, eozinofilija in / ali povečana ANA (protitelesa proti celičnemu jedru).

Bolezni živčevja:

Zmedenost.

Očesne bolezni:

Zamegljen vid.

Srčne bolezni:

Angina pectoris, miokardni infarkt, atrioventrikularni blok, bradikardija, srčni zastoj, tahikardija.

Žilne bolezni:

Možganska krvavitev, prehodna ishemija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Sinuzitis, rinitis, glositis, bronhospazem.

Bolezni prebavil:

Ileus, intestinalni angioedem.

Bolezni jeter:

Zlatenica, hepatitis

Bolezni kože in podkožja:

Multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, psoriasi podobna pordelost kože in izpadanje las.

Bolezni sečil:

Povečana koncentracija bilirubina v serumu, hemolitična anemija s prirojenim pomanjkanjem encima G-6-PDH (glukoza-6-fosfat dehidrogenaze).

Preiskave:

Znižana raven hemoglobina in hematokrita.

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta:

farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh so na voljo omejeni podatki. Najpomembnejši primeri poročil o prevelikem odmerjanju do danes vključujejo izrazito hipotenzijo s sočasno blokado sistema renin-angiotenzin, ki se začne približno šest ur po zaužitju tablet in stupor. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE lahko vključujejo cirkulatorni šok, elektrolitske motnje, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Po zaužitju prevelikega odmerka je potrebno stalno spremljati vitalne znake, koncentracijo serumskih elektrolitov in kreatinina, če je možno v bolnišnici na oddelku za intenzivno nego. Terapevtski postopki pa so odvisni od resnosti simptomov. Če je do prevelikega zaužitja prišlo pred kratkim, je treba uporabiti ukrepe za odstranitev trandolaprila (npr. emeza, izpiranje želodca, dajanje adsorbentov in natrijevega sulfata).

V primeru simptomatske hipotenzije je treba bolnika namestiti v t.i. »šok« položaj in čim prej začeti zdraviti s fiziološko raztopino ali drugo raztopino za povečanje volumna plazme. Razmisliti je treba o zdravljenju z angiotenzinom II. Bradikardijo ali hude vazovagalne reakcije je treba zdraviti z atropinom. Uporaba srčnega vzpodbujevalnika je indicirana pri bradikardiji, ki se ne odziva na zdravljenje. Ni znano ali se trandolapril iz telesa lahko izloči s hemodializo.

Največji odmerek trandolaprila, ki so ga uporabili v kliničnih študijah je bil pri zdravih prostovoljcih enkratni odmerek 32 mg in pri hipertenzivnih bolnikih večkratni dnevni odmerek 16 mg. Trandolapril so dobro prenašali. Znakov prevelikega odmerjanja ni bilo.

Za trandolapril ni specifičnega antidota.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila
Oznaka ATC: C09 AA10

Trandolapril Actavis trde kapsule vsebujejo predzdravilo trandolapril; nepeptidni zaviralec angiotenzinske konvertaze s karboksilno skupino, vendar brez sulfhidrilne skupine. Trandolapril se hitro absorbira in nespecifično hidrolizira v močan, dolgo delujoči aktivni presnovek – trandolaprilat.

Trandolaprilat se močno veže na angiotenzinsko konvertazo, pri čemer pride lahko do nasičenja vezavnih mest.

Trandolapril povzroči zmanjšanje koncentracije angiotenzina II, aldosterona in atrijskega natriuretskega faktorja in zveča učinek plazemskega renina ter koncentracijo angiotenzina I. Trandolapril tako uravnava sistem renin-angiotenzin-aldosteron, ki ima pomembno vlogo pri uravnavanju volumna krvi in krvnega tlaka, ter ima posledično antihipertenzivni učinek.

Dajanje običajnih terapevtskih odmerkov zdravila Trandolapril Actavis trde kapsule hipertenzivnim bolnikom, povzroči izrazito zmanjšanje krvnega tlaka v ležečem in stoječem položaju. Antihipertenzivni učinek, ki se pojavi po 1 uri, je največji od 8 do 12 ur po zaužitju in traja najmanj 24 ur.

Zaradi lastnosti trandolaprila je možno razložiti rezultate, dobljene pri regresiji hipertrofije srca, z izboljšanjem diastoličnega delovanja in izboljšanjem elastičnosti arterij pri ljudeh. Dodatno so pri živalih ugotovili tudi zmanjšano hipertrofijo žil. Dolgotrajno zdravljenje s trandolaprilom pomembno zmanjša skupno umrljivost zaradi srčno-žilnih dogodkov. Pomembno zmanjša tveganje za nenadno smrt in pojav hudega ali rezistentnega srčnega popuščanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Trandolapril se po peroralnem dajanju zelo hitro absorbira. Absorbira se od 40 do 60 % odmerka, na kar hrana ne vpliva.

Največjo plazemsko koncentracijo je moč določiti 30 minut po zaužitju. Trandolapril v plazmi hitro izgine; razpolovna doba je krajša od ene ure.

Trandolapril se hidrolizira v trandolaprilat, specifičen zaviralec ACE. Na količino nastalega trandolaprilata zaužita hrana nima vpliva. Največja plazemska koncentracija trandolaprilata je dosežena po 4 do 6 urah.

V plazmi je trandolaprilat več kot 80-odstotno vezan na plazemske beljakovine. Na angiotenzinsko konvertazo se veže z veliko konstanto afinitete, pri čemer lahko pride do nasičenja vezavnih mest. Večji del trandolaprilata v obtoku je vezanega na albumin, pri čemer ne pride do nasičenja vezavnih mest.

Po večkratnem dajanju zdravila Trandolapril Actavis trde kapsule enkrat na dan, je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v povprečno štirih dneh, pri zdravih prostovoljcih in mlajših ali starejših hipertenzivnih bolnikih. Dejanska razpolovna doba trandolaprilata je med 16 in 24 urami. Končna razpolovna doba izločanja je med 47 in 98 urami, odvisno od odmerka. Končna faza najverjetneje predstavlja 5 kinetik vezave-disociacije kompleksa trandolaprilat-angiotenzinska konvertaza.

Delež trandolaprilata, ki se v nespremenjeni obliki izloči v urin, predstavlja od 10 do 15 % odmerka. Po peroralnem dajanju označenega zdravila moškimi je ugotovljena radioaktivnost v urinu 33 % in v blatu 66 %.

Ledvični očistek trandolaprilata je v sorazmerju s kreatininskim očistkom. Plazemske koncentracije trandolaprilata so značilno večje pri bolnikih s kreatininskim očistkom enakim ali manjšim od 30 ml/min. Vseeno je pri bolnikih s kronično ledvično okvaro (ne glede na stopnjo okvare), po večkratnem odmerjanju, stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v povprečno štirih dneh.

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

povidon K17
laktoza monohidrat
koruzni škrob
premreženi natrijev karmelozat
natrijev stearilfumarat

Sestava telesa in pokrovčka 2 mg kapsule:

titanov dioksid (E171)
briljantno modro FCF (E133)
eritrozin (E127)
alurno rdeče AC (E129)

želatina

Sestava telesa in pokrovčka 4 mg kapsule:

titanov dioksid (E171)

želatina

Črnilo za tisk:

šelak

propilenglikol

prečiščena voda

kalijev hidroksid

črni 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 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz folije aluminij/aluminij s 14, 20, 28, 50, 56, 84, 98 in 100 kapsulami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf,
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður,
Islandija

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

H/08/01558/001 (2 mg, 28 kapsul)

H/08/01558/002 (4 mg, 28 kapsul)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 08.09.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 26.08.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.09.2014