

CHAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trandogen, 0,5 mg, 2 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,5 mg lub 2 mg trandolaprylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 24 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka zawiera 1,26 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde.

Każda kapsułka zawiera biały proszek.

0,5 mg: jasnoszkarłatne / ciemnożółte kapsułki

2 mg: jasnoszkarłatne / jasnoszkarłatne kapsułki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łagodne lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Dorośli:

Nadciśnienie tętnicze:

U dorosłych, którzy nie stosują leków moczopędnych, bez zastoinowej niewydolności serca i bez niewydolności nerek lub wątroby, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę.

Odpowiedź terapeutyczną na dawkę 0,5 mg uzyskuje się tylko u niewielkiej liczby pacjentów. Dawkę należy stopniowo podwajać, w odstępach od 2 do 4 tygodni, w zależności od reakcji pacjenta na lek, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 4 mg raz na dobę.

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi od 1 mg do 2 mg raz na dobę. Jeżeli reakcja na dawkę 4 mg trandolaprylu jest w dalszym ciągu niezadowalająca, należy rozważyć podawanie preparatu w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i antagonistami wapnia.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego:

Leczenie można rozpocząć już w trzeciej dobie po ostrym zawale mięśnia sercowego, po spełnieniu koniecznych warunków (stabilny stan hemodynamiczny i leczenie resztkowego niedokrwienia).

Dawka początkowa musi być mała (patrz punkt 4.4), szczególnie u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem krwi na początku leczenia. Dawka początkowa powinna wynosić 0,5 mg na dobę

(24 godziny). Dawkę można stopniowo zwiększać do dawki maksymalnej wynoszącej 4 mg raz na dobę. Zwiększanie dawki można czasowo przerwać, na przykład w razie wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego.

Leczenie należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod ścisłą kontrolą, zwłaszcza ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy przeprowadzić dokładną ocenę wszystkich stosowanych równocześnie leków hipotensyjnych (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1) (na przykład leków rozszerzających naczynia, takich jak azotany, leków moczopędnych) i, jeżeli jest to możliwe, zmniejszyć ich dawki. Dawkę trandolaprylu należy zmniejszyć tylko wtedy, gdy opisane zalecenia są nieskuteczne lub niemożliwe do wykonania.

Wcześniejsze stosowanie leków moczopędnych

W przypadku wcześniejszego stosowania leków moczopędnych należy podjąć specjalne środki ostrożności:

Zalecane jest przerwanie podawania leków moczopędnych co najmniej 72 godziny przed rozpoczęciem leczenia trandolaprylem i (lub) rozpoczęciem leczenia od dawki 0,5 mg trandolaprylu na dobę. W takim przypadku dawkę należy dostosować w zależności od reakcji pacjenta. Jeśli stosowanie leków moczopędnych musi być kontynuowane, konieczny jest nadzór lekarski.

Niewydolność serca

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których jednocześnie występuje zastoinowa niewydolność serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek, po leczeniu inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) obserwowano objawowe niedociśnienie. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 mg raz na dobę, pod ścisłą kontrolą lekarską w szpitalu.

Zaburzenia czynności nerek:

Normalna dawka jest zalecana dorosłym i osobom starszym z klirensiem kreatyniny 30-70 ml / min. Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml / min.

W przypadku klirensu kreatyniny 0,2 – 0,5 ml/s (10-30 ml/min), leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej 0,5 mg. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na dobę.

W przypadku klirensu kreatyniny mniejszego niż 0,2 ml/s (10 ml/min) oraz u pacjentów hemodializowanych dawka wynosi 0,5 mg raz na dobę. U tych pacjentów konieczna jest regularna kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Na początek należy podać 0,5 mg na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności do uzyskanego ciśnienia krwi.

Dostosowanie dawki w niewydolności wątroby:

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zmniejszenie klirensu metabolicznego związku macierzystego trandolaprylu i czynnego metabolitu trandolaprylatu powoduje duże zwiększenie stężenia trandolaprylu w osoczu oraz w mniejszym stopniu, zwiększenie stężenia trandolaprylatu. Dlatego podawanie trandolaprylu należy rozpocząć od dawki 0,5 mg raz na dobę pod ścisłą kontrolą lekarską i dostosowywać w zależności od odpowiedzi terapeutycznej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Populacja pediatryczna:

Produktu leczniczego nie należy podawać dzieciom, ponieważ doświadczenie w leczeniu dzieci jest niewystarczające.

Osoby w podeszłym wieku:

Zmniejszenie dawki na ogół nie jest potrzebne. Badanie farmakokinetyczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku powyżej 65 lat, z prawidłową czynnością nerek w stosunku do wieku, wskazują, że dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednak ponieważ niektórzy pacjenci w podeszłym wieku mogą być szczególnie wrażliwi na działanie inhibitorów ACE, zalecane jest stosowanie na początku małych dawek oraz monitorowanie uzyskanego ciśnienia tętniczego i czynności nerek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku, leczonych równocześnie lekami moczopędnymi (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1), z zastoinową niewydolnością serca lub niewydolnością nerek lub wątroby. Dawkę należy dostosować w zależności od uzyskanego ciśnienia tętniczego.

Sposób podania

Podanie doustne

Trandolapryl może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne inhibitory ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (np. obrzęk Quinckego) związana z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tandogen łącznie z produktem zawierającym aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia i (lub) niewydolności nerek

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, w rzadkich przypadkach po podaniu pierwszej dawki trandolaprylu lub po zwiększeniu dawki obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Znaczące pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje w pewnych okolicznościach, zwłaszcza w przypadku ciężkiego odwodnienia i niedoboru sodu (dieta z ograniczeniem soli, długotrwałe stosowanie leków moczopędnych, dializoterapia, biegunka lub wymioty), zwężenia tętnicy nerkowej, niewydolności serca oraz marskości wątroby z obrzękami i (lub) wodobrzuszem. Hamujące działanie inhibitora ACE na układ renina-angiotensyna-aldosteron może być przyczyną ciężkiego niedociśnienia tętniczego i (lub) czynnościowej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki, po zwiększeniu dawki i podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia. Poważne niedociśnienie może prowadzić do omdlenia i (lub) zmian niedokrwiennych w narządach, w których występują zaburzenia naczyń tętniczych (np. ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu).

U pacjentów z grupy ryzyka, w tym również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, leczenie trandolaprylem należy rozpoczynać od małej dawki pod ścisłą kontrolą lekarza i ostrożnie zwiększać dawkę. W przypadku wcześniejszego stosowania leków moczopędnych, szczególnie u pacjentów, u których terapię ta została włączona niedawno, na początku terapii trandolaprylem może wystąpić nadmierny spadek ciśnienia tętniczego krwi. Zalecane jest odstawienie leków moczopędnych co najmniej 72 godziny przed rozpoczęciem podawania trandolaprylu, a leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 mg trandolaprylu na dobę (patrz punkt 4.5).

Niedobór płynów i soli należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia trandolaprylem.

Jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi niedociśnienie tętnicze lub niewydolność nerek, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia trandolaprylem i (lub) lekami moczopędnymi.

Wystąpienie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki trandolaprylu nie wyklucza możliwości dalszego leczenia trandolaprylem pod warunkiem ostrożnego dostosowania dawki.

Jeżeli wystąpi objawowe niedociśnienie, pacjenta należy umieścić w pozycji leżącej na plecach i, jeśli to konieczne, podać we wlewie dożylnym sól fizjologiczną. Dożylne podanie atropiny może być konieczne jeżeli dodatkowo wystąpi bradykardia.

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym

Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego polega na zabiegu rewaskularyzacji.

Jednakże inhibitory ACE można stosować do czasu rewaskularyzacji lub w przypadku, gdy zabieg ten nie będzie przeprowadzany. Ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek jest zwiększone u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczonych inhibitorem ACE. Leki moczopędne mogą dodatkowo zwiększać ryzyko. Osłabienie czynności nerek może występować nawet w przypadku niewielkich zmian stężenia kreatyniny w surowicy, również u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych, pod ścisłą kontrolą lekarską, od małej dawki i ostrożnie zwiększać dawkę. Należy przerwać stosowanie leków moczopędnych i monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy w pierwszych tygodniach leczenia.

Ocena czynności nerek

Ocena stanu pacjenta powinna obejmować ocenę czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia i podczas jego trwania. W przypadku istniejących zaburzeń czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia lub stosowania stosunkowo dużych dawek może wystąpić białkomocz.

Pacjenci z niewydolnością nerek

W przypadku niewydolności nerek dawkę należy zmniejszyć, jeśli klirens kreatyniny wynosi $\leq 0,5$ ml/s (≤ 30 ml/min) (patrz punkt 4.2). U pacjentów z niewydolnością nerek zalecane jest ścisłe monitorowanie czynności nerek i stężenia potasu w surowicy podczas pierwszych tygodni leczenia, a następnie w zależności od potrzeby. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez wcześniej rozpoznawanej choroby nerek może nastąpić zwiększenie stężenia azotu mocznika i kreatyniny w surowicy w przypadku jednoczesnego stosowania trandolaprylu i leków moczopędnych. Może wystąpić białkomocz.

U pacjentów z niewydolnością nerek, zastoinową niewydolnością serca lub jednostronnym bądź obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych, z jedną nerką, jak również po przeszczepieniu nerki, występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek. W przypadku wczesnego rozpoznania, zaburzenia czynności nerek są odwracalne po przerwaniu leczenia.

Ponadto, u pacjentów z niewydolnością nerek, należy brać pod uwagę ryzyko hiperkaliemii i okresowo kontrolować poziom elektrolitów.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczenia ze stosowaniem trandolaprylu u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki. Dlatego też leczenie trandolaprylem nie jest zalecane.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ponieważ trandolapryl jest prolekiem metabolizowanym w wątrobie do czynnego metabolitu, należy zachować szczególną ostrożność i ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Niewydolność wątroby

Rzadko stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczki cholestatycznej lub zapalenia wątroby i postępującym do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie inhibitorem ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne.

Obrzęk naczynioruchowy

Opisywano przypadki obrzęku twarzy, warg, języka, głośni i (lub) krtani, jak również kończyn u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym trandolaprylem. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić szczególnie podczas pierwszych tygodni leczenia. Rzadko pojawia się dopiero po dłuższym leczeniu inhibitorem ACE.

W takich przypadkach leczenie należy bezzwłocznie przerwać i obserwować pacjenta do czasu ustąpienia obrzęku. Obrzęk ograniczony do twarzy zazwyczaj ustępuje bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe mogą być pomocne w łagodzeniu objawów..

Obrzęk twarzy z jednoczesnym obrzękiem głośni może zagrażać życiu. Obrzęk języka, głośni lub krtani może powodować niedrożność dróg oddechowych. Należy natychmiast podać podskórną 0,1% roztwór adrenaliny (0,3-0,5 ml) oraz zastosować inne postępowanie lecznicze w zależności od potrzeb. Należy zachować ostrożność u pacjentów z idiopatycznym obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie. Trandolapryl jest przeciwwskazany, jeżeli obrzęk naczynioruchowy był niepożądaną reakcją na inhibitor ACE (patrz punkt 4.3).

Po wystąpieniu takiej reakcji nie wolno wznowiać leczenia inhibitorem ACE. Pacjenci, u których wcześniej wystąpił obrzęk Quinckego, który nie był związany z zastosowaniem inhibitora ACE, są narażeni na większe ryzyko ponownego wystąpienia obrzęku Quinckego jeżeli są leczeni inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

Wykazano, że inhibitory ACE częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit. U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez), w niektórych przypadkach nie występował uprzednio obrzęk naczynioruchowy twarzy, a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany za pomocą tomografii komputerowej jamy brzusznej lub badania ultrasonograficznego, lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustępowały po przerwaniu leczenia inhibitorem ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej pacjentów z bólem brzucha przyjmujących inhibitory ACE (patrz punkt 4.8).

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, trandolapryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras. Może to wynikać z częstszego występowania małego stężenia reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Podczas leczenia inhibitorem ACE może wystąpić suchy kaszel bez odkrztuszania, który ustępuje po odstawieniu leku. Jeżeli leczenie inhibitorem ACE zostanie uznane za konieczne, można rozważyć ponowne zastosowanie leku.

Kaszel związany z przyjmowaniem inhibitorów ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Hiperkaliemia

U pacjentów z nadciśnieniem leczonych inhibitorami ACE, w tym trandolaprylem, obserwowano zwiększone stężenie potasu w surowicy (patrz także punkt 4.5). Czynniki ryzyka rozwoju hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, dodatkowe zaburzenia, w szczególności odwodnienie, dysfunkcja lewej komory po zawale mięśnia sercowego, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas, lub innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może wywoływać ciężkie, czasami zakończone zgonem zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie trandolaprylu i któregośkolwiek z wyżej wymienionych leków jest uważane za konieczne, należy przyjmować je z ostrożnością i często monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia z użyciem leków o potencjalnym działaniu hipotensyjnym, inhibitory ACE w tym trandolapryl mogą blokować powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny, co może spowodować ciężkie niedociśnienie tętnicze, które może zostać wyrównane poprzez uzupełnienie objętości wewnątrznaczyniowej. Jeśli przerwanie leczenia inhibitorem ACE nie jest możliwe, należy ostrożnie korygować objętość wewnątrznaczyniową.

Zwężenie zastawki aorty/kardiomiopatia przerostowa

Nie należy stosować inhibitorów ACE u pacjentów ze stenozą aortalną lub zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca.

Neutropenia/agranulocytoza i zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano neutropenię/agranulocytozę oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego. Reakcje te są częstsze u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, szczególnie u tych z kolagenozami (np. toczeń rumieniowaty układowy i twardzina skóry), a także podczas stosowania leków immunosupresyjnych, które mogą wywoływać leukopenię. Neutropenia jest odwracalna po odstawieniu inhibitora ACE. Najlepszym sposobem zapobiegania jest ściśle przestrzeganie zalecanego dawkowania. Jeśli leczenie inhibitorem ACE uważane jest za konieczne u pacjenta z grupy ryzyka, należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. Należy regularnie monitorować ilość białych krwinek i zawartość białka w moczu, u pacjentów z kolagenozami (np. toczeń rumieniowaty układowy lub twardzina skóry), zwłaszcza w przypadku współistniejących zaburzeń czynności nerek lub jednoczesnego stosowania innych leków, w szczególności kortykosteroidów i antymetabolitów lub leczenia allopurynolem lub prokainamidem.

Białkomocz

Białkomocz może wystąpić szczególnie u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub w przypadku stosowania stosunkowo dużych dawek inhibitorów ACE. Trandolapryl należy podawać tylko po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka wynikających z leczenia pacjentów z klinicznie istotnym białkomoczem (więcej niż 1g/dobę).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego na zwierzęta

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, poddawanych leczeniu odczulającemu na zwierzęcy jad rzadko występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdym odczulaniem.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, poddawanych aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z użyciem siarczanu dekstranu rzadko występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne w trakcie hemodializy

U pacjentów dializowanych z zastosowaniem wysokoprzepuszczalnych błon dializacyjnych (np. AN 69®), leczonych jednocześnie inhibitorem ACE obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne takie jak zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie i duszność. U tych pacjentów należy rozważyć użycie innego typu błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować glikemię podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. Jeżeli kontynuowanie leczenia uważane jest za konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Jeżeli ciąża zostanie potwierdzona, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć alternatywną terapię, jeżeli jest konieczna (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Populacja pediatryczna

Bezpieczeństwo i skuteczność trandolaprylu u dzieci nie były badane.

Interakcje

GENERALNIE NIE ZALECA SIĘ stosowania tego produktu leczniczego jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, solami potasu i litem (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system)

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu, zwiększa ryzyko, niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Podwójna blokada układu RAAS za pomocą łącznego stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu nie jest zalecana (patrz punkt 4.5 i 5.1). Jeżeli leczenie przy zastosowaniu podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, wówczas powinno być prowadzone tylko pod nadzorem specjalisty i łączyć się ze ścisłą obserwacją czynności nerek, poziomu elektrolitów oraz ciśnienia krwi.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zawartość laktozy

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zalecane jednoczesne stosowanie (patrz punkt 4.4)

Potas lub leki moczopędne oszczędzające potas: amiloryd, kanrenonian potasu, spironolakton, triamteren, potas (sole):

Jednoczesne podawanie potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas zwiększa ryzyko hiperkaliemii, zwłaszcza w przypadku niewydolności nerek, cukrzyca i / lub zaburzenia lewej komory po zawale mięśnia sercowego. W randomizowanym, kontrolowanym placebo, z udziałem grup równoległych, badaniu TRACE(ang. TRAndolapril Cardiac Evaluation), u pacjentów, którzy przeżyli

ostry zawał mięśnia sercowego i mający jako pozostałość po przebyłym zawale dysfunkcję skurczową lewej komory serca, obserwowano hiperkaliemię jako zdarzenie niepożądane u 5% (0,2% jako związane) i u 3% pacjentów (jako niezwiązane) w grupach stosujących odpowiednio trandolapryl i placebo. Osiemdziesięciu (80%) pacjentów w tym badaniu otrzymywało leki moczopędne (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie uważane jest za konieczne, należy często monitorować stężenie potasu w surowicy.

Lit:

Jednoczesne stosowanie może powodować zwiększenie stężenia litu, potencjalnie do stężeń toksycznych (zmniejsza wydalania litu przez nerki). Jednoczesne stosowanie trandolaprylu z litem nie jest zalecane, ale jeżeli jest to konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.

Leki znieczulające:

Inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych leków znieczulających stosowanych w inhalacji.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Tiazydowe i pętlowe leki moczopędne:

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, zwłaszcza tych, którzy niedawno rozpoczęli leczenie lub pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniowa i (lub) niedoborem soli, po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE może wystąpić znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i (lub) przednerkowa niewydolność nerek. Ryzyko niedociśnienia można zmniejszyć poprzez zakończenie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie podaży soli i rozpoczęcie leczenia od małych dawek początkowych inhibitora ACE. Dalsze zwiększanie dawki powinno przebiegać ostrożnie. Trandolapryl może zmniejszać utratę potasu wywołaną przez tiazydowe i pętlowe leki moczopędne.

Leki przeciwnadciśnieniowe:

Jednoczesne stosowanie trandolaprylu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może nasilać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE. Leki blokujące receptory adrenergiczne należy łączyć z trandolaprylem tylko pod ścisłym nadzorem.

Dane z badań klinicznych wskazują, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku skojarzonego stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia oraz pogorszenie czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu do stosowania w monoterapii leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Opiaty / leki przeciwpowrotne:

W przypadku jednoczesnego stosowania może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne.

Allopurynol, prokainamid, leki cytotatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo:

Leki te mogą zwiększać ryzyko leukopenii, jeśli są stosowane jednocześnie z inhibitorami ACE.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

W przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, niesteroidowe leki przeciwzapalne (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ), mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe trandolaprylu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, łącznie z ostrą niewydolnością nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Działania te, mają generalnie charakter odwracalny i występują szczególnie u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Takie leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w

podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz monitorować czynności nerek po rozpoczęciu skojarzonego leczenia i później okresowo.

Leki sympatykomimetyczne:

Leki sympatykomimetyczne mogą zmniejszać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE. Pacjent powinien być ściśle monitorowany, aby zapewnić uzyskanie pożądanego efektu.

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące):

W przypadku wszystkich inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie z insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi może powodować wzrost działania obniżającego poziom glikemii i zwiększać ryzyko hipoglikemii. Dlatego u pacjentów z cukrzycą należy starannie kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki inhibitora ACE.

Leki zubojujące:

Jednoczesne stosowanie może powodować zmniejszoną biodostępność inhibitorów ACE. Dlatego między podaniem trandolaprylu i leków zubojujących powinny upłynąć co najmniej dwie godziny.

Neuroleptyki lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne:

Obserwowano zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego, jak w przypadku wszystkich innych leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w połączeniu z neuroleptykami lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Złoto:

U pacjentów stosujących jednocześnie wstrzyknięcia złota (sól sodowa kwasu złotawo-bursztynowego, *ang. sodium aurothiomalate*) i leczenie inhibitorem ACE obserwowano rzadkie przypadki tzw. reakcji nitrytoidowych (*ang. nitritoid reactions*) - objawy to zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie.

Alkohol:

Alkohol wzmacnia hipotensyjne działanie trandolaprylu.

Stosowanie wysokoprzepływowch błon poliakrylonitrylowych w czasie hemodializy:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne na wysokoprzepływowe błony poliakrylonitrylowe stosowane w czasie dializ. Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych z tej grupy, należy unikać stosowania inhibitorów ACE u pacjentów dializowanych.

Brak interakcji z innymi produktami leczniczymi:

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych po podaniu trandolaprylu w skojarzeniu z digoksyną, furosemidem, nifedypiną, glibenklamidem, propranololem lub cymetydyną. Właściwości przeciwzakrzepowe warfaryny nie zmieniały się po jednoczesnym podaniu trandolaprylu.

Nie obserwowano interakcji klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego, gdy trandolapryl był podawany jednocześnie z lekami trombolitycznymi, kwasem acetylosalicylowym, beta-adrenolitykami, antagonistami wapnia, azotanami, lekami przeciwzakrzepowymi, lekami moczopędnymi lub digoksyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka.

U pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Jeżeli ciąża zostanie potwierdzona, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć alternatywną terapię, jeżeli jest konieczna. Narażenie na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na płód u ludzi (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli narażenie na inhibitor ACE nastąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE powinny być uważnie obserwowane ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią:

Z powodu braku dostępnych informacji na temat stosowania trandolaprylu podczas karmienia piersią, nie jest on zalecany w okresie laktacji. W okresie tym zaleca się alternatywną terapię produktami o lepiej poznanym profilu bezpieczeństwa. Szczególnie ma to znaczenie podczas karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne trandolaprylu, nie oczekuje się żadnego szczególnego działania.

Ze względu na indywidualne różnice w reakcji na działanie inhibitorów ACE, zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może zostać zaburzona w związku z działaniami niepożądanymi takimi jak zawroty głowy i zmęczenie .

Takie działanie może występować szczególnie na początku leczenia lub po zmianie z innego stosowanego leku, po zwiększeniu dawki lub podczas jednoczesnego spożywania alkoholu. Dlatego po zastosowaniu pierwszej dawki lub zwiększeniu stosowanej dawki prowadzenie pojazdów oraz obsługiwanie maszyn, nie jest wskazane przez kilka godzin.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w nadciśnieniu tętniczym (n = 2520) i po zawale mięśnia sercowego (n = 876) w badaniach klinicznych trandolaprylu i po jego wprowadzeniu do obrotu .

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem, gdy nasilenie mogło być ocenione.

Działania niepożądane wymieniono poniżej według następującej częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$) Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) Bardzo rzadko ($< 1/10000$), Częstość nieznaną (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Niezbyt często	
Rzadko	Zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Leukopenia, niedokrwistość, zaburzenia płytek krwi, zaburzenia krwinek białych.
Nieznana	Agranulocytoza, pancytopenia, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu.
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko	Hiperglikemia, hiponatremia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hiperurykemia, dna moczanowa, jadłowstręt, zwiększenie apetytu, nieprawidłowości enzymów
Nieznana	Hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna, obniżenie libido
Rzadko	Omamy, depresja, zaburzenia snu, niepokój, pobudzenie, apatia, nerwowość.
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Senność
Niezbyt często	Udar mózgu, omdlenie drgawki kloniczne mięśni, parestezje, migrena, migrena bez aury, zaburzenia smaku.
Nieznana	Przejściowy atak niedokrwienny, krwotok mózgowy, zaburzenia równowagi.
Zaburzenia oka	
Rzadko	Zapalenie powiek, obrzęk spojówek, zaburzenia widzenia, zaburzenia oka
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy
Rzadko	Szumy uszne
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Kołatanie serca
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niewydolność serca, tachykardia komorowa, tachykardia, bradykardia.

Nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca, nieprawidłowe EKG
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie tętnicze*
Niezbyt często	Uderzenia gorąca
Rzadko	Nadciśnienie, angiopatia, hipotonia ortostatyczna, zaburzenia naczyń obwodowych, żylaki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Kaszel
Niezbyt często	Zapalenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie górnych dróg oddechowych
Rzadko	Duszność, krwawienie z nosa, zapalenie gardła, ból gardła, kaszel, zaburzenia oddychania, podrażnienie gardła, wodnisty wyciek z nosa Skurcz oskrzeli
Częstość nieznana	
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Rzadko	Krwawe wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty, ból brzucha, niestrawność, suchość w ustach, wzdęcia
Częstość nieznana	Niedrożność jelit, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko	Zapalenie wątroby, hiperbilirubinemia
Nieznana	Żółtaczka, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, zwiększona aktywność aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Świąd, wysypka skórna
Rzadko – bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, nadmierne pocenie się, łuszczyca, egzema, trądzik, suchość skóry, zaburzenia skóry, pokrzywka
Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	

Niezbyt często	Ból pleców, skurcze mięśni, bóle kończyn
Rzadko	Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kości, zapalenie kości i stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko	Niewydolność nerek, azotemia, wielomocz, częstomocz
Nieznana	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zaburzenia erekcji
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	
Rzadko	Wrodzona tętnicza wada rozwojowa, rybia łuska
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Oslabienie
Niezbyt często	Męczliwość, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie
Rzadko	Obrzęk, zmęczenie
Nieznana	Gorączka
Badania diagnostyczne	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Rzadko	Urazy

* Niedociśnienie ma taką samą częstość u pacjentów z dysfunkcją lewej komory po zawale mięśnia sercowego w badaniu TRACE (n = 876). Jednak ma ono różną częstość w tym badaniu klinicznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (n = 2520).

Działania niepożądane opisywane w przypadku inhibitorów ACE jako grupy (częstości nie podano):

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niedokrwistość hemolityczna, eozynofilia i / lub zwiększone ANA (przeciwciała przeciwjądrowe)

Zaburzenia układu nerwowego

Stany splątania

Zaburzenia oka

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie języka

Zaburzenia żołądka i jelit:

Obrzęk naczynioruchowy jelit

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rumień wielopostaciowy, zmiany łuszczycopodobne

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

niedokrwistość hemolityczna z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PDH).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Największe dawki stosowane w badaniach klinicznych wynosiły odpowiednio 32 mg (dawka pojedyncza podana zdrowym ochotnikom) i 16 mg (dawki wielokrotne podawane pacjentom z nadciśnieniem tętniczym).

Do objawów przedawkowania należą: ciężkie niedociśnienie tętnicze, wstrząs, stupor, bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Leczenie:

Po przyjęciu nadmiernej dawki leku pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją, najlepiej na oddziale intensywnej opieki medycznej. Konieczne są częste pomiary stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Postępowanie lecznicze zależy od nasilenia objawów. Jeśli spożycie nastąpiło niedawno, należy podjąć działania mające na celu usunięcie trandolaprylu (np. prowokowanie wymiotów, płukanie żołądka, podawanie absorbentów i siarczanu sodu).

W przypadku objawowego niedociśnienia pacjenta należy umieścić w pozycji jak we wstrząsie i należy, tak szybko jak tylko to jest możliwe, podawać roztwór soli fizjologicznej lub w inny sposób zwiększać objętość osocza. W ośrodku referencyjnym można rozważyć leczenie angiotensyną II. Bradykardię lub ciężkie reakcje wazo-wagalne powinny być leczone przy zastosowaniu atropiny. Należy rozważyć zastosowanie stymulatora serca.

Nie wiadomo czy za pomocą hemodializy trandolapryl można usunąć z organizmu w stopniu istotnym klinicznie.

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie trandolaprylu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), preparaty proste; kod ATC: C09AA10

Mechanizm działania

Trandolapryl jest prolekiem, który ulega szybkiej, nieswoistej hydrolizie do czynnego metabolitu, trandolaprylatu (inne metabolity są nieczynne) i działa jako czynny po podaniu doustnym inhibitor konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE), pozbawiony grupy sulfhydrylowej. Wykazano doświadczalnie, że oprócz hamowania aktywności ACE w osoczu, trandolapryl hamuje także aktywność tkankowej ACE (zwłaszcza w naczyniach krwionośnych, sercu i nadnerczach). Kliniczne znaczenie hamowania tkankowej ACE u ludzi nie zostało ustalone.

Konwertaza angiotensyny jest peptydylo-dipeptydazą, która katalizuje przemianę angiotensyny I do mającej działanie naczyniozwiązujące angiotensyny II oraz pobudza metabolizm bradykininy do nieczynnych fragmentów.

Małe dawki trandolaprylu powodują silne hamowanie ACE, co powoduje zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II, zmniejszenie wydzielania aldosteronu i zwiększenie aktywności reninowej osocza poprzez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego.

W ten sposób trandolapryl wpływa na układ renina-angiotensyna-aldosteron, który odgrywa znaczącą rolę w regulacji objętości krwi i ciśnienia tętniczego.

Hamowanie rozpadu bradykininy, uwalnianie prostaglandyn oraz zmniejszenie aktywności układu współczulnego to inne mechanizmy działania, które mogą mieć znaczenie dla działania naczyniorozszerzających inhibitorów ACE.

Działanie farmakodynamiczne

Właściwości trandolaprylu mogą wyjaśniać wyniki uzyskane w zakresie regresji przerostu serca z poprawą czynności rozkurczowej oraz poprawy elastyczności tętnic u ludzi. Ponadto u zwierząt wykazano zmniejszenie przerostu naczyń.

Zmniejszeniu oporu obwodowego wywołanemu działaniem trandolaprylu nie towarzyszy ani retencja płynów i soli, ani tachykardia.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym trandolapryl zmniejsza ciśnienie skurczowe i rozkurczowe. Trandolapryl wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe, które jest niezależne od stężenia reniny w osoczu.

U ludzi działanie przeciwnadciśnieniowe trandolaprylu jest widoczne po około 1 godzinie od podania i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny, umożliwiając dawkowanie raz na dobę. Trandolapryl nie wpływa na rytm dobowy (24-godzinny) ciśnienia tętniczego.

Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia, bez rozwoju tolerancji. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się „efektu z odbicia”. Leczenie trandolaprylem wiąże się z wyższymi wynikami w skali oceny jakości życia.

Skojarzenie z lekiem moczopędnym lub antagonistą wapnia nasila przeciwnadciśnieniowe działanie trandolaprylu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono wieloośrodkowe kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego. Ogółem 1749 pacjentów przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej placebo, albo trandolapryl od trzeciego dnia po ostrym zawale mięśnia sercowego i obserwowano przez co najmniej 24 miesiące.

Leczenie trandolaprylem spowodowało zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 22%, zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 25%, zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu o 24%, zmniejszenie częstości występowania ciężkiej lub odpornej na leczenie niewydolności serca o 29% i zmniejszenie częstości ponownego zawału mięśnia sercowego o 14%.

W porównaniu z grupą otrzymującą placebo u pacjentów leczonych trandolaprylem występowało znacząco mniej objawów klinicznych niewydolności serca, obrzęków obwodowych, duszności, duszności w pozycji leżącej, napadowej duszności nocnej i zmęczenia.

W dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach (ONTARGET (ang. ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nefropatia w cukrzycy)) badano stosowanie kombinacji inhibitora konwertazy angiotensyny z blokerem receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyń mózgowych lub cukrzycą typu 2 z udowodnionym współistniejącym uszkodzeniem narządów obwodowych. Badanie VA NEPHRON-D obejmowało pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

W badaniach tych nie wykazano istotnego korzystnego wpływu na nerki i / lub układ sercowo-naczyniowy oraz śmiertelność, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i / lub niedociśnienia tętniczego w porównaniu z monoterapią. Biorąc pod uwagę ich podobne właściwości farmakodynamiczne, wyniki te odnoszą się również do innych inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora angiotensyny II.

Dlatego u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) przeprowadzono w celu zbadanie korzyści dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny lub antagonistą receptora angiotensyny II u chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową, lub oboma jednocześnie. Badanie zakończono wcześniej z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań. Zgon z powodów sercowo-naczyniowych oraz udar były częstsze w grupie aliskirenu niż w grupie placebo, a działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane, będące przedmiotem szczególnej uwagi (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były częściej zgłaszane w grupie aliskirenu niż w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Trandolapryl wchłania się szybko po podaniu doustnym. Ilość wchłoniętego leku stanowi 40-60% podanej dawki i nie zależy od spożycia pokarmu. Około 36% wchłoniętej ilości leku ulega przekształceniu do trandolaprylatu. Biodostępność trandolaprylatu wynosi około 13% po doustnym podaniu trandolaprylu.

Dystrybucja:

Maksymalne stężenie trandolaprylu w osoczu uzyskuje się po około 30 minutach od podania. Trandolapryl jest szybko usuwany z osocza, a okres półtrwania jest krótszy niż jedna godzina.

Metabolizm:

Trandolapryl jest hydrolizowany do czynnego metabolitu – trandolaprylatu, który jest swoistym inhibitorem ACE (konwertazy angiotensyny). Ilość powstającego trandolaprylatu nie zmienia się pod wpływem pokarmu. Maksymalne stężenie trandolaprylatu w osoczu osiągnęte jest po upływie 3 - 8 godzin po podaniu leku.

W osoczu trandolaprylat jest związany z białkami w ponad 80%. Wiązanie leku z konwertazą aniotensyny charakteryzuje się dużym powinowactwem i ulega wysyceniu. Trandolaprylat wiąże się również z albuminami (wiązanie to nie ulega wysyceniu).

Po wielokrotnym podaniu pojedynczej dawki dobowej trandolaprylatu, stan równowagi dynamicznej uzyskiwano średnio w ciągu czterech dni, zarówno u zdrowych ochotników, młodych jak i u pacjentów w podeszłym wieku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także u pacjentów z niewydolnością serca. Efektywny okres półtrwania kumulacji trandolaprylatu wynosi 15-23 godziny.

Eliminacja:

Wydalenie niezmienionego trandolaprylatu z moczem stanowi 9-14% podanej dawki. Po podaniu doustnym preparatu znakowanego radioizotopem, 33% radioaktywności wykrywane jest w moczu, a 66% w kale. Klirens nerkowy trandolaprylatu waha się od 0,5 do 4 litrów na godzinę, w zależności od dawki.

Niewydolność nerek:

Klirens nerkowy trandolaprylatu (około 70 ml/min) jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Stężenie trandolaprylatu w osoczu jest znacząco większe u pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 30 ml/min i u pacjentów hemodializowanych. U tych pacjentów wymagane jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Po podaniu dawek wielokrotnych pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek, stan równowagi dynamicznej uzyskiwany jest również w ciągu około czterech dni, niezależnie od stopnia niewydolności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach ostrej toksyczności przy podaniu doustnym trandolaprylatu oraz jego aktywnego metabolitu trandolaprylatu u szczurów i myszy, stwierdzono, że obie substancje są nietoksyczne, przy wartości LD50 powyżej 4000 mg / kg.

W badaniach na szczurach i psach trwających odpowiednio 18 i 12 miesięcy wykryto toksyczność po wielokrotnym podaniu dawki doustnej.

W badaniach syntezy obserwowano głównie niedokrwistość (dawka 20 mg / kg/ dobę i wyższa w badaniach 30-dniowych na szczurach i dawka 25 mg / kg / dobę i wyższa w 6-miesięcznych badaniach na psach), podrażnienia żołądka i owrzodzenia dawka 20 mg / kg/ dobę i wyższa w badaniach 30-dniowych na szczurach i dawka 125 mg / kg / dobę i wyższa w 6-miesięcznych badaniach na psach) oraz uszkodzenia nerek (dawka 20 mg / kg/ dobę i wyższa w badaniach 30-dniowych na szczurach i dawka 10 mg / kg / dobę i wyższa w 30-dniowych badaniach na psach. Uszkodzenia nerek zostały również zaobserwowane w 6-miesięcznych badaniach na szczurach i psach (od dawki 0,25 i 25 mg / kg / dobę); efekty te są odwracalne po zaprzestaniu leczenia

Działania niepożądane występujące w trakcie badań przedklinicznych obserwowano podczas narażenia na znacznie większe dawki niż maksymalne dawki stosowane u ludzi, zatem uważa się, że ma to znikome znaczenie w praktyce klinicznej. Do działań niepożądanych zalicza się niedokrwistość i podrażnienie żołądka oraz owrzodzenie.

Badania toksycznego wpływu na rozmnażanie wykazały zaburzenia rozwoju nerek u młodych szczurów, ze zwiększoną częstością występowania rozszerzenia miedniczki nerkowej. Działanie to obserwowano podczas podawania dawki 10 mg/kg mc. na dobę i większej, ale zmiany nie wpływały na prawidłowy rozwój potomstwa.

Trandolapryl nie wykazywał działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dimetykon
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Kapsułka 0,5 mg:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Erytrozyna (E127)
Żółcień pomarańczowa (E110)
Żółcień chinolinowa (E104)

Kapsułka 2 mg:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Erytrozyna (E127)
Żółcień pomarańczowa (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90 i 100 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics UK Ltd.
Station Close, Potters Bar
Hertfordshire EN6 1TL
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TrandoGen 0,5 mg: 14903
TrandoGen2 mg: 14905

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30/10/2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24/07/2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kwiecień 2015