

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trandolapril Actavis, 2 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg trandolaprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 54,0 mg laktozy jednowodnej;
0,233 mg czerwieni Allura AC (E 129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde.

Jasnoczerwony nieprzezroczysty korpus z jasnoczerwonym nieprzezroczystym wieczkiem.

Na wieczku nadruk w kolorze czarnym: litery „TN” nad cyfrą „2”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Zaburzenia czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$) po zawale mięśnia sercowego z objawami niewydolności serca lub bez takich objawów i (lub) z resztkowym niedokrwieniem lub bez niedokrwienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Nadciśnienie tętnicze

U dorosłych nieprzyjmujących leków moczopędnych, bez zastoinowej niewydolności serca oraz bez niewydolności nerek lub wątroby, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. Dawka 0,5 mg wywołuje odpowiedź terapeutyczną jedynie u niewielkiej liczby pacjentów. Dawkę należy stopniowo podwajać, co 2 do 4 tygodni, uwzględniając odpowiedź pacjenta na leczenie, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 4 mg raz na dobę.

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi od 1 mg do 2 mg raz na dobę. Jeśli odpowiedź pacjenta na leczenie dawką 4 mg produktu Trandolapril Actavis jest niezadowolająca, należy rozważyć leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Zaburzenia czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego

Po wystąpieniu ostrego zawału serca leczenie można rozpocząć już w trzeciej dobie, po osiągnięciu warunków koniecznych do leczenia (stabilna hemodynamika oraz resztkowe niedokrwienie pod kontrolą), ale nie później niż w siódmej dobie po ostrym zawale mięśnia sercowego. Początkowa dawka musi być niska (patrz punkt 4.4) szczególnie, jeśli pacjent ma normalne lub niskie ciśnienie

krwi na początku leczenia. Leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 0,5 mg. Dawkę należy zwiększyć następnego dnia do 1 mg przyjmowanego w dawce pojedynczej przez dwie doby, a następnie stopniowo zwiększać do dawki maksymalnej 4 mg, przyjmowanej raz na dobę.

Leczenie należy rozpocząć w szpitalu pod ścisłym nadzorem medycznym, zwłaszcza w odniesieniu do ciśnienia tętniczego. W zależności od tolerancji leczenia (może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze), można czasowo zaprzestać zwiększania dawki.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy dokładnie ocenić jednocześnie stosowane leczenie hipotensyjne, z zastosowaniem leków rozszerzających naczynia krwionośne, w tym azotanów oraz leków moczopędnych i jeśli to możliwe zmniejszyć ich dawkę. Dawkę produktu leczniczego Trandolapril Actavis można zmniejszyć tylko wtedy, jeśli opisane powyżej postępowanie okazało się nieskuteczne lub nie może być zastosowane.

Produkt leczniczy Trandolapril Actavis można podawać z innymi produktami leczniczymi standardowo stosowanymi po zawale mięśnia sercowego (np. leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, kwas acetylosalicylowy).

Jeśli leczenie trandolaprylem jest dobrze tolerowane, produkt należy stosować, przez co najmniej dwa lata po zawale mięśnia sercowego.

Uprzednie stosowanie leków moczopędnych

U pacjentów z ryzykiem wynikającym ze zwiększonej aktywności układu renina-angiotensyna (np. pacjentów odwodnionych i z niedoborem sodu), na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia trandolaprylem w dawce 0,5 mg należy odstawić lek moczopędny, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego. W razie potrzeby można później wznowić podawanie leku moczopędnego. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Trandolapril Actavis należy, jeśli to możliwe, wyrównać niedobór sodu i (lub) płynów.

U takich pacjentów zaleca się oznaczenie stężenia kreatyniny i potasu w osoczu przed leczeniem oraz w ciągu dwóch tygodni po jego rozpoczęciu.

Po podaniu pierwszej dawki oraz podczas zwiększenia dawki produktu leczniczego Trandolapril Actavis i (lub) pętlowego leku moczopędnego, pacjenci powinni pozostawać pod nadzorem medycznym, przez co najmniej 6 godzin, aby uniknąć niekontrolowanego niedociśnienia tętniczego.

Niewydolność serca

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zastoinową niewydolnością serca, ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek, po leczeniu inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 mg trandolaprylu raz na dobę pod ścisłym nadzorem medycznym w szpitalu.

Dostosowanie dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-70 ml/min) zaleca się dawki zwykle stosowane u dorosłych pacjentów i osób w podeszłym wieku.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny 10 – 30 ml/min, leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej 0,5 mg, którą w razie potrzeby można zwiększyć do 1 mg. U tych pacjentów leczenie należy prowadzić pod ścisłym nadzorem medycznym oraz monitorować stężenia potasu i kreatyniny w osoczu.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) (lub u pacjentów dializowanych), dawka wynosi 0,5 mg raz na dobę. U pacjentów tych leczenie należy prowadzić pod ścisłym nadzorem medycznym oraz monitorować stężenia potasu i kreatyniny w osoczu.

Nie ustalono dawkowania u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i poddawanych hemodializom.

Dializy: Nie wiadomo na pewno, czy trandolapryl lub trandolaprylat są usuwane podczas dializy. Można przypuszczać, że w czasie dializy czynny trandolaprylat zostanie usunięty z krwiobiegu, co może spowodować utratę kontroli ciśnienia tętniczego. Dlatego podczas dializy należy dokładnie monitorować ciśnienie tętnicze i w razie potrzeby odpowiednio dostosować dawkę trandolaprylu.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 mg na dobę. Dawka powinna być dostosowana w zależności od osiągniętego ciśnienia krwi.

Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności 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. Leczenie produktem leczniczym Trandolapril Actavis należy, zatem rozpocząć od dawki 0,5 mg raz na dobę pod ścisłą kontrolą lekarską. Maksymalna dawka dobową trandolaprylu nie może być większa niż 2 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawka jest taka sama jak u dorosłych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek i wątroby nie ma konieczności zmniejszania dawki. Ponieważ niektórzy pacjenci mogą być wrażliwi na inhibitory ACE, zaleca się przyjmowanie niskich dawek początkowych i monitorowanie ciśnienia krwi oraz czynności nerek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku leczonych równocześnie lekami moczopędnymi, z zastoinową niewydolnością serca lub niewydolnością nerek, lub wątroby. Dawkę należy określić w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Dzieci

Nie badano stosowania produktu leczniczego Trandolapril Actavis u dzieci i dlatego nie zaleca się podawania w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Podanie doustne

Spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność trandolaprylu lub jego czynnego metabolitu i dlatego produkt leczniczy Trandolapril Actavis można przyjmować przed, w trakcie lub po posiłku.

Produkt leczniczy Trandolapril Actavis można przyjmować popijając wodą przed, w trakcie lub po posiłku, w pojedynczej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na substancję czynną, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub którykolwiek inny inhibitor ACE.
- Wystąpienie w przeszłości nadwrażliwości, w tym obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk Quinckego) związanego z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Trandolapril Actavis z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena czynności nerek

Ocena stanu pacjenta powinna obejmować ocenę czynności nerek dokonaną przed rozpoczęciem oraz podczas leczenia. W przypadku istniejących przed rozpoczęciem leczenia zaburzeń czynności nerek lub podawania stosunkowo dużych dawek może wystąpić białkomocz.

Objawowe niedociśnienie tętnicze

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym po podaniu dawki początkowej, a także podczas zwiększania dawki trandolaprylu rzadko obserwuje się objawowe niedociśnienie.

U pacjentów z nadciśnieniem otrzymujących trandolapryl prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia zwiększa się w przypadku hipowolemii, np. w wyniku stosowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów oraz w przypadkach ciężkiego nadciśnienia tętniczego renino-zależnego. W związku z tym u tych pacjentów przed rozpoczęciem stosowania trandolaprylu należy zaprzestać leczenia lekami moczopędnymi oraz wyrównać objętość płynów i (lub) niedobór soli. Znaczna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje w pewnych warunkach, innych niż zmniejszenie objętości krwi, takich jak zwężenie tętnicy nerkowej, niewydolność serca oraz marskość wątroby z obrzękami i (lub) wodobrzuszem.

U pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek obserwowano objawowe niedociśnienie. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia należy dokładnie monitorować w okresie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki. Podobne środki ostrożności należy zastosować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć na plecach i, jeśli to konieczne, podać we wlewie dożylnym 0,9% roztwór NaCl. Przejściowe niedociśnienie nie stanowi przeciwwskazania do dalszego leczenia, które zazwyczaj można stosować bez przeszkód, gdy tylko ciśnienie tętnicze ulegnie podwyższeniu po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej.

Dożylne podanie atropiny może być konieczne, jeżeli występuje towarzysząca bradykardia.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym po zastosowaniu trandolaprylu może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie to jest przewidywane i zazwyczaj nie jest powodem przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie staje się objawowe, konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie trandolaprylu.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz upośledzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

Wcześniejsze leczenie diuretykami

W przypadku wcześniejszego leczenia diuretykami, należy podjąć specjalne środki ostrożności: Zaleca się, przerwanie leczenia diuretykami, co najmniej na 72 godziny przed rozpoczęciem leczenia trandolaprylem i (lub) rozpoczęcie od dawki 0,5 mg na dobę. W takim przypadku dawkę należy

dostosować do odpowiedzi na leczenie. Jeśli leczenie diuretykami musi być kontynuowane, niezbędny jest nadzór medyczny.

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym

Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego polega na przeprowadzeniu rewaskularyzacji.

Niemniej jednak inhibitory ACE mogą być wykorzystywane zanim dojdzie do rewaskularyzacji lub jeżeli taka procedura nie może być przeprowadzona. Ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek zwiększa się u pacjentów leczonych inhibitorami ACE z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Leki moczopędne mogą zwiększyć to ryzyko. Utrata funkcji nerek może wystąpić jedynie, jako niewielkie zmiany w stężeniu kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać w szpitalu pod ścisłym nadzorem medycznym, od niskich dawek i ostrożnie dostosowywać dawkowanie. Należy odstawić leki moczopędne i monitorować funkcję nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas pierwszych tygodni leczenia.

Niedociśnienie w ostrym zawale mięśnia sercowego

Leczenia trandolaprylem nie wolno rozpoczynać u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, u których istnieje ryzyko dalszego poważnego pogorszenia stanu hemodynamicznego po zastosowaniu leku rozszerzającego naczynia krwionośne. Są to pacjenci z ciśnieniem skurczowym ≤ 100 mm Hg oraz pacjenci we wstrząsie kardiogenym.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, nie należy stosować trandolaprylu u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa. Nie należy podawać trandolaprylu w określonych stanach hemodynamicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

W przypadkach zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), dawkę początkową trandolaprylu należy określić na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2), a następnie uwzględniając reakcję pacjenta na leczenie. U tych pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie potasu i kreatyniny w osoczu.

U pacjentów z niewydolnością serca niedociśnienie po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich przypadkach opisywano ostrą niewydolność nerek, zazwyczaj odwracalną.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, które zwykle ulegało normalizacji po odstawieniu leku. Jest to szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku dodatkowego występowania nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim od małej dawki i ostrożnie zwiększać dawkę. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może być czynnikiem ryzyka powstania opisanych zaburzeń, w pierwszych tygodniach stosowania trandolaprylu należy odstawić leki moczopędne i monitorować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez objawów istniejącej wcześniej choroby naczyniowej nerek wystąpiło zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy krwi, zwykle niewielkie i przemijające, zwłaszcza jeśli trandolapryl podawano w skojarzeniu z lekiem moczopędnym. Może wystąpić białkomocz. Prawdopodobieństwo wystąpienia jest większe u

pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Wymagane może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) trandolaprylu.

Ponadto u pacjentów z niewydolnością nerek należy rozważyć ryzyko wystąpienia hiperkaliemii oraz regularnie kontrolować stężenia elektrolitów.

W ostrych zawałach mięśnia sercowego nie należy rozpoczynać leczenia trandolaprylem u pacjentów z objawami zaburzenia czynności nerek, określonego jako stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 177 $\mu\text{mol/l}$ i (lub) białkomocz powyżej 500 mg/dobę. Jeśli zaburzenia czynności nerek wystąpią podczas leczenia trandolaprylem (stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 265 $\mu\text{mol/l}$ lub podwojenie wartości oznaczonej przed leczeniem), lekarz powinien rozważyć odstawienie trandolaprylu.

Brak doświadczenia w stosowaniu trandolaprylu u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Nie zaleca się, zatem stosowania trandolaprylu u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Rzadko informowano o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym trandolaprylem. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia, ale jest to szczególnie prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Rzadko zdarza się, aby obrzęk naczynioruchowy wystąpił po raz pierwszy po długotrwałym leczeniu inhibitorem ACE.

W takich przypadkach należy natychmiast odstawić trandolapryl oraz zastosować odpowiednie leczenie i obserwację w celu upewnienia się, że nastąpiło całkowite ustąpienie objawów przed wypisaniem pacjenta ze szpitala. Nawet w przypadkach wystąpienia wyłącznie obrzęku języka, bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać dłuższej obserwacji, ponieważ stosowanie leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów może się okazać niewystarczające. Obrzęk naczynioruchowy twarzy zazwyczaj ustępuje samoistnie.

Bardzo rzadko informowano o zgonach w wyniku obrzęku naczynioruchowego krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności dróg oddechowych, zwłaszcza w przypadku zabiegów chirurgicznych na drogach oddechowych w wywiadzie. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może ono obejmować niezwłoczne podskórne podanie 0,3 - 0,5 ml roztworu adrenaliny (1: 1000) i (lub) utrzymywanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarskim do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wcześniej wystąpił idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy. Trandolapryl jest przeciwwskazany u pacjentów, u których obrzęk naczynioruchowy wystąpiła, jako działanie niepożądane po zastosowaniu inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) mogą być zagrożeni wystąpieniem podwyższonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych i języka, z lub bez wystąpienia problemów z oddychaniem) (patrz punkt 4.5).

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE może być większe u pacjentów z obrzękiem niezwiązanym ze stosowaniem inhibitorów ACE w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Informowano o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez takich objawów); w niektórych przypadkach nie wystąpił wcześniejszy obrzęk naczynioruchowy twarzy, a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano na podstawie badań

tomografii komputerowej brzucha, badań ultrasonograficznych lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustępowały po odstawieniu inhibitorów ACE. U pacjentów z bólem brzucha leczonych inhibitorami ACE należy w diagnostyce różnicowej wziąć pod uwagę obrzęk naczynioruchowy jelit (patrz punkt 4.8).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych hemodializie

Informowano o reakcjach rzekomoanafilaktycznych u pacjentów dializowanych z zastosowaniem wysokoprzepływowch błon dializacyjnych (np. AN 69) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE. U pacjentów tych należy rozważyć zastosowanie innego typu błony dializacyjnej lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy LDL z użyciem siarczanu dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji takich unikano czasowo odstawiając inhibitor ACE przed każdą aferezą.

Odczulanie

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadłem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne (w niektórych przypadkach zagrażające życiu). U tych pacjentów reakcji takich unikano, gdy inhibitory ACE odstawiano, ale nawracały po nieumyślnym ponownym podaniu produktu leczniczego.

Niewydolność wątroby

Ponieważ trandolapryl jest prolekiem metabolizowanym do postaci czynnej w wątrobie, dlatego należy zachować szczególną ostrożność oraz dokładnie monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE jest przyczyną zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczki cholestatycznej, a następnie postępuje aż do piorunującej martwicy wątroby i (niekiedy) zgonu. Nie poznano mechanizmu powstawania tego zespołu. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy odstawić inhibitor ACE i zastosować odpowiednie leczenie.

Neutropenia/ agranulocytoza

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE informowano o wystąpieniu neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka. Neutropenia i agranulocytoza ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Trandolapryl należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z kolagenozami (np. toczeń rumieniowaty i twardzina), otrzymujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokaimidem lub u których te czynniki współistnieją, zwłaszcza w przypadku występujących wcześniej zaburzeń czynności nerek oraz innej stosowanej jednocześnie terapii, szczególnie kortykosteroidami i antymetabolitami. U niektórych z tych pacjentów wystąpiły poważne zakażenia, które w kilku przypadkach były odporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli trandolapryl stosowany jest u takich pacjentów, zaleca się okresową kontrolę liczby białych krwinek i stężenia białka w moczu oraz poinformowanie pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Rasa

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego wywołanego przez inhibitory konwertazy angiotensyny jest większa u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Tak jak inne inhibitory ACE, trandolapryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania niskiej aktywności reninowej osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Informowano o występowaniu kaszlu w związku ze stosowaniem inhibitorów ACE. Charakterystyczny kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po odstawieniu leku. W rozpoznaniu różnicowym kaszlu należy uwzględnić kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulenia środkami powodującymi niedociśnienie, trandolapryl może blokować wytwarzanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeśli występuje niedociśnienie i uważa się, że jest spowodowane tym mechanizmem, można je wyrównać zwiększając objętość wewnątrznaczyniową.

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania trandolaprylu u dzieci i młodzieży.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE (patrz punkt 4.5), w tym trandolaprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do pacjentów zagrożonych wystąpieniem hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, pogorszeniem czynności nerek, pacjenci w wieku powyżej 70 lat, pacjenci z cukrzycą, z towarzyszącymi schorzeniami, zwłaszcza odwodnieniem, ostrą niewyrównaną niewydolnością serca, kwasicą metaboliczną lub stosujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, lub pacjenci przyjmujący inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę, kotrimoskazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem). Jeśli uważa się za wskazane jednoczesne stosowanie wymienionych wyżej preparatów, zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem na ogół nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Nie zaleca się, zatem stosowania trandolaprylu.

Białkomocz

Białkomocz może wystąpić zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub przyjmujących stosunkowo duże dawki trandolaprylu. Trandolapryl można podawać wyłącznie po wnikliwej ocenie ryzyka i korzyści związanych z leczeniem pacjentów z istotnym klinicznie białkomoczem (powyżej 1 g/dobę) oraz należy regularnie kontrolować parametry kliniczne i laboratoryjne.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE należy dokładnie monitorować glikemię (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem sytuacji, w których istnieje konieczność kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Lit

Na ogół nie zaleca się jednoczesnego podawania litu i trandolaprylu (patrz punkt 4.5).

Na ogół nie zaleca się podawania produktu leczniczego Trandolapril Actavis jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas i solami potasu (patrz punkt 4.5).

Choroby dziedziczne

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Ogólne

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, szczególnie jeżeli leczenie zostało niedawno rozpoczęte, może wystąpić wyraźne obniżenie ciśnienia tętniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone, którego należy unikać, patrz punkt 4.4.

Leki moczopędne

Zastosowanie leku moczopędnego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego u pacjenta otrzymującego trandolapryl zazwyczaj powoduje addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe. Leki adrenolityczne należy podawać jednocześnie z trandolaprylem jedynie pod ścisłym nadzorem.

U pacjentów już otrzymujących leki moczopędne, zwłaszcza jeśli leczenie diuretykami zostało rozpoczęte niedawno, może niekiedy wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego i (lub) przednerkowa niewydolność nerek po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Możliwość wystąpienia objawowego niedociśnienia związanego z zastosowaniem trandolaprylu można ograniczyć odstawiając lek moczopędny przed rozpoczęciem stosowania trandolaprylu lub rozpoczynając leczenie od mniejszych dawek inhibitora ACE (patrz punkt 4.4).

Suplementy potasu, leki moczopędne oszczędzające potas lub substytuty soli zawierające potas

Chociaż w badaniach klinicznych stężenie potasu zazwyczaj utrzymywało się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów wystąpiła hiperkaliemia. Do czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii zalicza się niewydolność nerek, cukrzycę oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas i (lub) zaburzenia czynności lewej komory serca po przebytych zawale mięśnia sercowego. Użycie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

W randomizowanym, z równoległymi grupami, kontrolowanym placebo, badaniu (TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE)) z udziałem pacjentów po przebytych ostrym zawale mięśnia sercowego z utrzymującą się dysfunkcją skurczową lewej komory serca wystąpienie hiperkaliemii, jako działania niepożądanego obserwowano u 5% (0,2% powiązanych) pacjentów z grupy przyjmującej trandolapryl oraz 3% (brak powiązanych) pacjentów z grupy przyjmującej placebo. 80% pacjentów biorących udział w badaniu przyjmowało leki moczopędne. Patrz punkt 4.4

Trandolapryl podawany z lekiem moczopędnym powodującym utratę potasu może zmniejszać hipokaliemię wywołaną przez lek moczopędny.

Lit

Trandolapril może zmniejszać eliminację litu. Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów ACE informowano o odwracalnym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu oraz nasilać już zwiększoną toksyczność litu związaną ze stosowaniem inhibitorów ACE. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania trandolaprylu i litu, ale jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Allopurynol, prokainamid, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy

Stosowane jednocześnie z inhibitorami ACE mogą zwiększać ryzyko leukopenii.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy = 3 g/dobę

Przewlekłe podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitora ACE. Niesteroidowe leki przeciwzapalne i inhibitory ACE wywierają addycyjne

działanie na zwiększenie stężenia potasu w surowicy i mogą spowodować pogorszenie się czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. Rzadko dojść może do ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak osoby w podeszłym wieku lub odwodnione. Należy zwiększyć częstotliwość kontroli ciśnienia krwi w przypadku rozpoczęcia lub zakończenia stosowania jakiegokolwiek leku z grupy NLPZ podczas leczenia trandolaprylem.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne podawanie tych leków może nasilić hipotensyjne działanie trandolaprylu. Jednoczesne stosowanie z triazotanem glicerolu i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może spowodować dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie pewnych wziewnych preparatów znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych oraz inhibitorów ACE może spowodować dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Należy dokładnie monitorować pacjentów.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilić działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii. Wystąpienie tego zjawiska wydaje się być bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, azotany

Trandolapryl można stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach stosowanych w kardiologii), lekami trombolitycznymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne i (lub) azotanami.

Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

Pacjenci przyjmujący jednocześnie leczenie inhibitorami mTOR mogą być narażeni w większym stopniu na ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz sekcja 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol)

Pacjenci przyjmujący jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Stosowanie wysokoprzepływowch błon poliakrylonitrylowych w hemodializie

Zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych w przypadku stosowania wysokoprzepływowch błon poliakrylonitrylowych podczas hemodializy u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych z tej grupy, nie należy stosować błon tego typu u dializowanych pacjentów leczonymi inhibitorami ACE.

Środki zobojętniające sok żołądkowy

Środki zobojętniające sok żołądkowy mogą powodować zmniejszenie biodostępności inhibitorów ACE.

Alkohol

Alkohol zwiększa ryzyko niedociśnienia.

Leki znieczulające

Hipotensyjne działanie niektórych anestetyków wziewnych może być zwiększone przez inhibitory ACE.

Brak interakcji z innymi produktami leczniczymi u zdrowych ochotników

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych podczas stosowania trandolaprylu w skojarzeniu z digoksyną, furosemidem, nifedypiną, glibenklamidem, propranololem lub cymetydyną. Trandolapryl nie wpływał na właściwości przeciwwązkowe warfaryny.

Nie zaobserwowano interakcji klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego, gdy produkt Trandolapril Actavis podawano jednocześnie z lekami trombolitycznymi, aspiryną, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, antagonistami wapnia, azotanami, lekami przeciwwązkowymi, 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 w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3). Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania trandolaprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Trandolapril Actavis, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne trandolaprylu nie należy spodziewać się szczególnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych osób inhibitory ACE mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, po zwiększeniu dawki, po zamianie dotychczas stosowanego leku oraz w przypadku równoczesnego spożycia alkoholu. Z tego względu, przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po każdorazowym zwiększeniu dawki nie jest wskazane prowadzenie pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe zestawienie uwzględnia działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nadciśnieniem (n=2,520) oraz po przebytych zawale mięśnia sercowego (n=876).

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia trandolaprylem i innymi inhibitorami ACE. Częstość występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (nie możliwa do ustalenia na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności zgodnej z malejącym nasileniem, gdy mogło to zostać ocenione.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

niezbyt często: zakażenie górnych dróg oddechowych

rzadko: zakażenie układu moczowego, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zaburzenia płytek krwi, niedokrwistość, leukopenia, hamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, eozynofilia

bardzo rzadko: trombocytopenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, choroba autoimmunologiczna

nieznana: pancytopenia

Zmiany w obrazie krwi występują częściej w pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów z kolagenozami dotyczącymi naczyń, takimi jak toczeń rumieniowaty i twardzina oraz podczas jednoczesnego stosowania leków, które również mogą powodować zmiany obrazu krwi (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Informowano o pojedynczych przypadkach niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G-6-PD).

Zaburzenia układu immunologicznego

rzadko: nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

niezbyt często: hiperkaliemia, brak łaknienia

rzadko: hiperglikemia, hiponatremia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hiperurykemia, dna moczanowa, zwiększone łaknienie, nieprawidłowości dotyczące enzymów

bardzo rzadko: hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

niezbyt często: zmiany nastroju, zaburzenia snu, bezsenność, spadek popędu płciowego

rzadko: splątanie, depresja, halucynacje, lęk, pobudzenie, apatia.

Zaburzenia układu nerwowego

często: zawroty głowy, bóle głowy

niezbyt często: parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku

rzadko: senność, zaburzenia równowagi, drgawki mięśniowe, nerwowość, szumy uszne, niewyraźne widzenie, omdlenie, migrena, migrena bez aury.

Zaburzenia oka

rzadko: zapalenie powiek, obrzęk spojówek, zaburzenia widzenia, zaburzenia oka.

Zaburzenia serca

niezbyt często: zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy, zapewne wtórne do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niewydolność serca, kołatanie serca, tachykardia, objaw Raynauda
nieznana: blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca, arytmia, nieprawidłowy elektrokardiogram.

W sporadycznych przypadkach w początkowym okresie leczenia lub po zwiększeniu dawki trandolaprylu i (lub) leku moczopędnego może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Obserwuje się to zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka, tj. pacjentów z niedoborem sodu lub hipowolemią po leczeniu preparatami moczopędnymi, z niewydolnością serca oraz ciężkim nadciśnieniem lub nadciśnieniem pochodzenia nerkowego. Mogą wystąpić objawy, takie jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia, zaburzenia widzenia, którym w rzadkich przypadkach towarzyszy utrata świadomości (omdlenie).

Podczas stosowania inhibitorów ACE zgłaszano pojedyncze przypadki tachykardii, kołatania serca, zaburzeń rytmu serca, bólu w klatce piersiowej, dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego, przejściowych napadów niedokrwiennych i udarów związanych ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego.

Jeśli trandolapryl podaje się pacjentom z ostrym zawałem mięśnia sercowego, sporadycznie może wystąpić blok przedsionkowy-komorowy II° lub III° i (lub) ciężkie niedociśnienie i (lub) niewydolność nerek, a w rzadkich przypadkach wstrząs kardiogeny, zwłaszcza w ciągu pierwszych 24 godzin.

Zaburzenia naczyniowe

często: efekt ortostatyczny (w tym niedociśnienie*)
niezbyt często: zjawisko Raynauda
rzadko: nadciśnienie, angiopatia, zaburzenia naczyń obwodowych, żylaki

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

często: kaszel
niezbyt często: duszność, zapalenie błony śluzowej nosa, ból gardła, chrypka, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka
rzadko: krwawienie z nosa, nacieki płuc
bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

często: biegunka, wymioty
niezbyt często: nudności, bóle brzucha i niestrawność, zaparcia
rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej, brak łaknienia, krwawe wymioty, zapalenie żołądka, wzdęcia
bardzo rzadko: niedrożność jelit, zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

bardzo rzadko: zapalenie wątroby - zarówno wątrobowokomórkowe, jak i cholestatyczne, żółtaczką.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

niezbyt często: wysypka, świąd
rzadko: nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy: rzadko informowano o obrzęku naczynioruchowym twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4), pokrzywka, łysienie, łuszczyca, egzema, trądzik, suchość skóry, obfite pocenie się, pęcherzyca, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, zaczerwienienie, oddzielanie się paznokcia od łożyska, nasilenie choroby Raynaud'a
bardzo rzadko: toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona.

Może wystąpić zespół składający się z jednego lub więcej z następujących objawów:
gorączka, zapalenie naczyń krwionośnych, bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przyspieszony odczyn opadania krwinek (OB), eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy dermatologiczne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

niezbyt często: ból pleców, skurcze mięśni, bóle kończyn
rzadko: ból stawów, ból kości, zapalenie kości i stawów
nieznana: ból mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

często: zaburzenia czynności nerek
rzadko: mocznica, ostra niewydolność nerek, białkomocz, wielomocz, częstomocz
bardzo rzadko: skąpomocz/bezmocz, bakteryjne śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

niezbyt często: impotencja
rzadko: ginekomastia.

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

rzadko: wrodzone wady rozwojowe tętnic, rybia łuska

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia
niezbyt często: zmęczenie, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie
rzadko: uderzenia gorąca, obrzęk
nieznana: gorączka.

Badania diagnostyczne:

niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, hiponatremia
nieznana: zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej, nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

rzadko: urazy.

* Z badania TRACE (n=876) wynika, że niedociśnienie występuje często u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca, natomiast z badań klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem (n=2,520) wynika, że niedociśnienie występuje niezbyt często.

Następujące działania niepożądane zgłaszano dla inhibitorów ACE, jako grupy (częstości nie podano):

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, eozynofilia i(lub) obniżenie poziomu przeciwciał przeciwjądrowych (ang. anti-nuclear antibody – ANA).

Zaburzenia układu nerwowego

Stan splątania.

Zaburzenia oka

Zamazane widzenie.

Zaburzenia serca

Dusznicza bolesna, zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy, rzadkoskurcz, zatrzymanie akcji serca, częstoskurcz.

Zaburzenia naczyniowe

Krwotok mózgowy, przemijające niedokrwienie.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie języka, skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niedrożność jelit, obrzęk naczynioruchowy jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne, martwicze oddzielenie się naskórka, wykwity łuszczycopodobne i łysienie.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, niedokrwistość hemolityczna z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6 PDH).

Badania diagnostyczne

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu.

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, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej charakterystyczne objawy przedawkowania, jakie dotąd zgłaszano to: znaczne niedociśnienie tętnicze, rozpoczynające się około sześć godzin po przyjęciu tabletek, ze współistniejącą blokadą układu renina-angiotensyna oraz osłupieniem (stuporem). Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE zaliczyć można wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, częstoskurcz, kołatanie serca, rzadkoskurcz, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Po przyjęciu nadmiernej dawki leku należy nieprzerwanie, najlepiej na oddziale intensywnej opieki medycznej obserwować parametry życiowe oraz stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Procedury lecznicze zależą od nasilenia objawów. Jeśli lek został przyjęty niedawno, należy podjąć czynności zmierzające do jego usunięcia (np. wymuszone wymioty, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu). W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia pacjenta należy ułożyć jak we wstrząsie i podjąć leczenie polegające na podaniu we wlewie dożylnym roztworu soli fizjologicznej lub innych środków zwiększających objętość osocza tak szybko jak to możliwe. W miarę dostępności, można rozważyć podanie angiotensyny II. Rzadkoskurcz lub ostrą reakcję wazowagalną należy leczyć atropiną. W przypadkach opornego na leczenie rzadkoskurczu wskazane jest użycie stymulatora. Trandolapryl można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy.

Maksymalna dawka trandolaprylu zastosowana w badaniach klinicznych wynosiła 32 mg w pojedynczej dawce u zdrowych ochotników i 16 mg w wielokrotnej dawce dobowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Trandolapryl był tolerowany bez objawów przedawkowania.

Nie ma swoistego antidotum w leczeniu przedawkowania trandolaprylu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty proste,
kod ATC: C09 AA10

Produkt leczniczy Trandolapril Actavis zawiera prolek trandolapryl, niepeptydowy inhibitor konwertazy angiotensyny z grupą karboksylową, ale bez grupy sulfhydrylowej. Trandolapryl wchłania się szybko, a następnie w procesie nieswoistej hydrolizy ulega przekształceniu do silnie i długo działającego czynnego metabolitu trandolaprylatu.

Trandolaprylat wiąże się mocno z konwertazą angiotensyny, wysycając miejsca wiązania.

Podawanie trandolaprylu powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II, aldosteronu i przedsiolkowego czynnika natriuretycznego oraz zwiększenie aktywności reninowej osocza i stężenia angiotensyny I. Trandolapryl działa, zatem modulując na układ renina-angiotensyna-aldosteron, który odgrywa istotną rolę w regulacji objętości krwi krążącej oraz ciśnienia tętniczego i w konsekwencji wywiera korzystne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Podawanie zazwyczaj stosowanych dawek produktu leczniczego Trandolapril Actavis pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje istotne obniżenie ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej oraz stojącej. Działanie przeciwnadciśnieniowe pojawia się po 1 godzinie, a maksymalny efekt osiąga między 8. a 12. godziną oraz utrzymuje się, przez co najmniej 24 godziny.

Właściwości trandolaprylu mogą wyjaśnić skutki jego działania leczniczego u ludzi, tzn. regresję przerostu mięśnia sercowego z poprawą czynności rozkurczowej i zwiększenie podatności tętnic. Ponadto, u zwierząt wykazano zmniejszenie przerostu naczyń krwionośnych.

Długotrwałe stosowanie trandolaprylu istotnie zmniejsza ogólną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Istotnie zmniejsza ryzyko nagłego zgonu oraz występowanie ciężkiej lub opornej na leczenie niewydolności serca.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, potwierdzonymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu oceny korzyści z dołączenia aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym trandolapryl jest bardzo szybko wchłaniany. Wchłonięciu ulega 40 do 60% podanej dawki, a spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie.

Maksymalne stężenie trandolaprylu w osoczu obserwuje się 30 minut po podaniu. Trandolapryl jest szybko usuwany z osocza, a okres półtrwania wynosi mniej niż godzinę.

W wyniku hydrolizy trandolaprylu powstaje trandolaprylat, swoisty inhibitor ACE. Pokarm nie wpływa na ilość powstającego trandolaprylatu. Maksymalne stężenie trandolaprylatu w osoczu obserwuje się po 4 - 6 godzinach.

Trandolaprylat wiąże się w ponad 80% z białkami osocza. Trandolaprylat wiąże się z dużym powinowactwem z konwertazą angiotensyny wysycając miejsca wiązania. Duża część krążącego trandolaprylatu wiąże się również z albuminami nie wysycając miejsc wiązania.

Po wielokrotnym podaniu pojedynczej dawki dobowej produktu leczniczego Trandolapril Actavis stan równowagi dynamicznej osiągnąć jest średnio po czterech dniach, zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów młodych oraz w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym. Efektywny okres półtrwania trandolaprylatu wynosi 16-24 godziny. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 47-98 godzin w zależności od dawki. Ta faza końcowa zapewne odzwierciedla kinetykę wiązania/dysocjacji kompleksu trandolaprylat/ACE.

Trandolaprylat wydalany z moczem w postaci niezmienionej stanowi 10-15% podanej dawki trandolaprylu. U ludzi po podaniu doustnym preparatu znakowanego pierwiastkiem radioaktywnym, 33% radioaktywności oznaczono w moczu, a 66% w kale.

Klirens nerkowy trandolaprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Stężenie trandolaprylatu w osoczu jest istotnie większe u pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 30 ml/minutę. Jednak po wielokrotnym podaniu pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek stan równowagi dynamicznej również osiągnąć jest średnio po czterech dniach, bez względu na stopień niewydolności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Objawy w badaniach nieklinicznych obserwowano tylko po podawaniu dawek większych od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej. Do obserwowanych objawów należą: niedokrwistość, podrażnienie żołądka i powstawanie wrzodów.

W badaniach nad toksycznym wpływem na rozrodczość zaobserwowano zaburzenia rozwoju nerek u młodych szczurów, ze zwiększoną częstością występowania poszerzenia miedniczek nerkowych po podaniu dawek przynajmniej 10 mg/kg/dobę, bez dalszego wpływu na rozwój potomstwa.

Trandolapryl nie był mutageny ani karcynogeny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K17
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumaran

Skład korpusu i wieczka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Erytrozyna (E 127)
Czerwień Allura AC (E 129)
Żelatyna

Tusz:

Szelak
Glikol propylenowy
Woda oczyszczona
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 50, 56, 84, 98 i 100 kapsulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z miejscowymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14477

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.03.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.07.2017