

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fezzor, 2 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 2 mg trandolaprylu (*Trandolaprilum*).

Każda kapsułka zawiera 24 mg laktozy jednowodnej.

Każda kapsułka zawiera 1,26 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Kapsułki z jasnoczerwoną częścią górną i dolną, w rozmiarze nr 2.

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

Nie należy stosować trandolaprylu w dawce 2 mg podczas rozpoczynania leczenia lub dostosowywania dawki ani u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Dostępne są również preparaty Fezzor o mocy 0,5 mg oraz 1 mg.

Trandolapryl można stosować przed posiłkiem, podczas lub po posiłku.

Dorośli:

Nadciśnienie tętnicze:

U dorosłych nie stosujących leków moczopędnych, u których nie występuje zastoinowa niewydolność serca oraz niewydolność nerek lub wątroby, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę.

Jedynie u niewielkiej liczby pacjentów pożądana reakcja występuje po podaniu dawki 0,5 mg.

Dawkę należy stopniowo podwajać w odstępach 2 do 4 tygodni, uwzględniając reakcję pacjenta na leczenie, aż do maksymalnej dawki 4 mg raz na dobę.

Dawka podtrzymująca wynosi zazwyczaj od 1 mg do 2 mg raz na dobę. Jeśli reakcja pacjenta na 4 mg trandolaprylu na dobę jest nadal niewystarczająca, należy rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego z lekami moczopędnymi i antagonistami wapnia.

Zaburzenia czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego:

Leczenie można rozpocząć już trzeciego dnia po zawale mięśnia sercowego, jeśli pacjent jest w odpowiednim stanie klinicznym (stabilna hemodynamika i resztkowe niedokrwienie). Dawka początkowa

powinna być mała (patrz punkt 4.4), szczególnie jeśli na początku leczenia u pacjenta występuje prawidłowe lub niskie ciśnienie tętnicze. Dawka początkowa powinna wynosić 0,5 mg na dobę. Dawkę można stopniowo zwiększać, maksymalnie do 4 mg raz na dobę. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie (np. w objawowym niedociśnieniu) można na pewien czas zaprzestać zwiększania dawki. Leczenie należy rozpocząć w szpitalu pod ścisłą kontrolą, szczególnie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia niedociśnienia należy dokładnie ocenić i o ile jest to możliwe zmniejszyć dawki podawanych jednocześnie leków przeciwnadciśnieniowych (np. leków rozszerzających naczynia krwionośne, takich jak azotany, leki moczopędne). Dawkę trandolaprylu należy zmniejszyć wtedy, gdy powyżej opisane postępowanie okaże się niewystarczające lub nieskuteczne.

Jeśli pacjent stosował wcześniej leki moczopędne, należy zachować szczególną ostrożność: zaleca się odstawić leki moczopędne co najmniej na 72 godziny przed rozpoczęciem leczenia trandolaprylem i (lub) podać trandolapryl w dawce początkowej 0,5 mg raz na dobę.

Pacjenci stosujący leki moczopędne

U pacjentów z ryzykiem zwiększonej aktywności układu renina-angiotensyna (np. u pacjentów odwodnionych i z hiponatremią) przed rozpoczęciem stosowania trandolaprylu w dawce 0,5 mg należy na 2 do 3 dni odstawić lek moczopędny. Takie postępowanie zmniejszy ryzyko wystąpienia objawowego niedociśnienia. Jeśli będzie to konieczne, można wznowić stosowanie leku moczopędnego.

Niewydolność serca

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zastoinową niewydolnością serca, z współistniejącą niewydolnością nerek lub bez, po podaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE) odnotowano objawowe niedociśnienie. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 mg trandolaprylu raz na dobę pod ścisłą kontrolą lekarza w szpitalu.

Niewydolność nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 0,2 do 0,5 ml/s (od 10 do 30 ml/min) leczenie trandolaprylem należy rozpocząć od dawki 0,5 mg raz na dobę. Jeśli jest to konieczne, dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na dobę. U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 0,2 ml/s (< 10 ml/min) oraz u pacjentów hemodializowanych dawka wynosi 0,5 mg raz na dobę. U tych pacjentów należy okresowo kontrolować stężenie potasu i kreatyniny w surowicy krwi.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Dawka początkowa powinna wynosić 0,5 mg raz na dobę. Następnie, dawkę trandolaprylu należy dostosować w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Dostosowanie dawki w niewydolności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 mg raz na dobę ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia trandolaprylu w osoczu (oraz w mniejszym stopniu – trandolaprylatu; patrz 4.4 i 5.2). Pacjenci powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fezzor u dzieci, ponieważ doświadczenie dotyczące stosowania trandolaprylu u dzieci nie jest wystarczające.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie jest wymagane zmniejszenie dawki. Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych wykazano, że u pacjentów powyżej 65 lat z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek nie jest konieczna zmiana dawki. U niektórych pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić szczególna wrażliwość na inhibitory ACE. Dlatego w początkowym okresie leczenia zaleca się stosowanie małych dawek trandolaprylu i kontrolowanie ciśnienia tętniczego oraz parametrów czynności nerek.

U pacjentów w podeszłym wieku leczonych jednocześnie lekami moczopędnymi, z zastoinową niewydolnością serca, niewydolnością nerek lub wątroby należy zachować ostrożność. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na trandolapryl, inne inhibitory ACE lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk Quincke'go) w wywiadzie po uprzednim podaniu inhibitora ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi lub trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia i (lub) niewydolności nerek

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym rzadko obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki trandolaprylu.

Znaczne zwiększenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje zwłaszcza u pacjentów, u których występuje ciężkie odwodnienie i hiponatremia (dieta o małej zawartości soli, długotrwałe stosowanie leków moczopędnych, dializa, biegunka lub wymioty), zwężenie tętnicy nerkowej, niewydolność serca i marskość wątroby z obrzękiem i (lub) wodobrzuszem. Zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron przez inhibitory konwertazy angiotensyny może spowodować ciężkie niedociśnienie tętnicze i (lub) czynnościową niewydolność nerek, która może wystąpić zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki, w okresie zwiększania dawki oraz podczas dwóch pierwszych tygodni leczenia. Ciężkie niedociśnienie może powodować omdlenia i (lub) zaburzenia wywołane niedokrwieniem narządów (np. ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgowo-naczyniowy).

U pacjentów z takim ryzykiem, w tym u pacjentów z dusznicą bolesną lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi trandolapryl należy stosować pod ścisłą kontrolą lekarską. Zaleca się rozpocząć leczenie od małej dawki, a następnie ostrożnie ją zwiększać. Zaleca się odstawić stosowane leki moczopędne na co najmniej 72 godziny przed rozpoczęciem leczenia trandolaprylem oraz podanie dawki początkowej 0,5 mg trandolaprylu raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Przed rozpoczęciem leczenia trandolaprylem należy uzupełnić objętość płynów i niedobór elektrolitów.

Jeśli u pacjenta podczas leczenia wystąpi niedociśnienie tętnicze lub niewydolność nerek, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie trandolaprylu i (lub) leków moczopędnych.

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

Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze, należy pacjenta ułożyć na plecach i, jeśli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. W przypadku jednoczesnego wystąpienia bradykardii może być konieczne podanie dożylnie atropiny.

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym

Leczenie nadciśnienia nerkowo-naczyniowego polega na przeprowadzeniu zabiegu rewaskularyzacji.

Inhibitory ACE mogą być stosowane przed rewaskularyzacją lub jeśli nie zostanie ona przeprowadzona. Ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek nasila się u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, u których stosowano inhibitory ACE. Preparaty moczopędne mogą nasilać to ryzyko. Zaburzeniom czynności nerek mogą towarzyszyć jedynie niewielkie zmiany stężenia kreatyniny w surowicy krwi, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Leczenie tych pacjentów należy rozpocząć w szpitalu pod ścisłą kontrolą lekarza.

Należy stosować małe dawki i ostrożnie je zwiększać. W pierwszych tygodniach leczenia trandolaprylem należy zakończyć stosowanie leków moczopędnych oraz kontrolować parametry czynności nerek i stężenie potasu w surowicy.

Ocena czynności nerek

Należy zbadać czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia. Może wystąpić białkomocz, jeśli przed rozpoczęciem leczenia występowały zaburzenia czynności nerek lub podano stosunkowo duże dawki.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny 0,5 ml/s lub mniejszym (≤ 30 ml/min) należy zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle kontrolowanie czynności nerek i stężenia potasu w surowicy krwi w pierwszych tygodniach leczenia oraz w późniejszym okresie, jeśli jest to konieczne. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez rozpoznanej wcześniej choroby nerek może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, gdy trandolapryl jest stosowany jednocześnie z lekami moczopędnymi. Może wystąpić białkomocz.

U pacjentów z niewydolnością nerek, zastoinową niewydolnością serca, jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, a także u pacjentów po przeszczepie nerki występuje ryzyko zaburzeń czynności nerek. Jeśli zaburzenia czynności nerek zostaną wcześniej rozpoznane, przemijają po zakończeniu stosowania leku.

Transplantacja nerek

Brak jest doświadczenia stosowania trandolaprylu u pacjentów po przebytych przeszczepie nerek. Nie zaleca się stosowania trandolaprylu u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Trandolapryl jest prolekiem metabolizowanym w wątrobie do czynnego metabolitu. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Niewydolność wątroby

Inhibitory ACE mogą powodować objawy od żółtaczki cholestatycznej lub zapalenia wątroby do piorunującej martwicy wątroby i rzadko zgonu pacjenta. Mechanizm powstania tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub zwiększona aktywność enzymów wątrobowych należy zakończyć stosowanie tych preparatów i zastosować odpowiednie leczenie i pozostawać pod opieką lekarza.

Obrzęk naczynioruchowy

Opisywano występowanie zarówno obrzęku twarzy, warg, języka, głośni i (lub) krtani oraz obrzęku kończyn u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym trandolaprylem. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. Rzadko, po długotrwałym leczeniu inhibitorami ACE odnotowano przypadki obrzęku naczynioruchowego.

Leczenie trandolaprylem należy przerwać i monitorować pacjenta aż do ustąpienia obrzęku. Obrzęk zlokalizowany wyłącznie w obrębie twarzy zwykle przemija bez leczenia. Leki przeciwhistaminowe mogą być pomocne w łagodzeniu tych objawów.

Jednoczesne wystąpienie obrzęku twarzy i krtani może zagrażać życiu. Obrzęk języka, głośni lub krtani może spowodować zatrzymanie oddechu. Należy natychmiast podać podskórnie 0,1% roztwór epinefryny (0,3 - 0,5 ml) oraz zastosować odpowiednie leczenie ratujące życie.

Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk nie należy kontynuować leczenia inhibitorem ACE. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpił obrzęk Quincke'go, nie wynikający ze stosowania inhibitora ACE, nasila się ryzyko ponownego wystąpienia obrzęku Quincke'go po podaniu inhibitora 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 bardzo rzadko opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit. U tych pacjentów występował ból z okolic brzucha (z nudnościami lub wymiotami lub bez), w niektórych przypadkach wcześniej nie występował obrzęk twarzy, a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano metodą tomografii komputerowej okolic brzucha, badaniem ultrasonograficznym lub podczas zabiegu chirurgicznego. Objawy ustępowały po odstawieniu inhibitorów ACE. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jelit w diagnostyce różnicowej bólu z okolic brzucha u pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

Różnice etniczne

Działanie przeciwnadciśnieniowe trandolaprylu, podobnie jak innych inhibitorów ACE, może być mniej skuteczne u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Prawdopodobnie dlatego, że u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym występuje mniejsza aktywność reninowa osocza.

Kaszel

Podczas leczenia inhibitorami ACE może wystąpić suchy i nieproduktywny kaszel, który przemija po odstawieniu leku. Jeśli dalsze leczenie inhibitorem ACE jest konieczne, można rozważyć wznowienie leczenia.

Kaszel wywoływany inhibitorami ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Hiperkaliemia

Podczas leczenia inhibitorami ACE, w tym trandolaprylem, może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Ryzyko nasilenia hiperkaliemii zwiększa się u pacjentów z niewydolnością nerek, zaburzeniami czynności nerek, w wieku powyżej 70 lat, cukrzycą, jednocześnie występującymi innymi zaburzeniami, zwłaszcza odwodnieniem, ostrą niewyrównaną niewydolnością serca, kwasicią metaboliczną oraz podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu, amiloridu), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, leków zwiększających stężenie potasu (np. heparyny).

Stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Hiperkaliemia może być przyczyną ciężkiej arytmii, rzadko prowadzącej do zgonu pacjenta. Jeśli jednoczesne stosowanie trandolaprylu z wyżej wymienionymi preparatami jest konieczne, należy zachować ostrożność i regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulenia preparatami o potencjalnym działaniu przeciwnadciśnieniowym, inhibitory ACE mogą wywołać ciężkie niedociśnienie tętnicze, które można korygować preparatami zwiększającymi objętość osocza. Jeśli nie jest możliwe odstawienie inhibitora ACE, należy ostrożnie uzupełnić objętość płynów.

Zwężenie aorty/kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem aorty lub utrudnionym odpływem z lewej komory.

Zwężenie zastawki mitralnej lub aortalnej/kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy podawać z ostrożnością pacjentom ze zwężeniem ze zwężeniem zastawki aortalnej lub utrudnionym odpływem z lewej komory.

Neutropenia/agranulocytoza

Bardzo rzadko odnotowano występowanie neutropenii/agranulocytozy po zastosowaniu dużych dawek inhibitorów ACE i (lub) u pacjentów z niewydolnością nerek, zwłaszcza ze współistniejącymi

kolagenozami (np. toczniem rumieniowatym rozsianym i twardziną układową), z lekami immunosupresyjnymi nasilającymi ryzyko wystąpienia leukopenii. Neutropenia przemija po odstawieniu inhibitora ACE. Najlepszym sposobem zapobiegania neutropenii jest ścisłe przestrzeganie zalecanych dawek. Jeśli leczenie inhibitorem ACE jest u pacjentów z tej grupy ryzyka uważane za niezbędne, należy wnikliwie ocenić stosunek ryzyka do korzyści. U pacjentów z kolagenozami (np. z toczniem rumieniowatym i twardziną układową), szczególnie jeśli występują jednocześnie z niewydolnością nerek oraz podczas jednoczesnego stosowania niektórych preparatów, zwłaszcza kortykosteroidów, antymetabolitów, allopurynolu, prokainamidu, należy rozważyć okresowe kontrolowanie liczby białych krwinek i stężenia białka w moczu.

Białkomocz

Białkomocz może wystąpić zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub stosującymi duże dawki inhibitorów ACE. Trandolapryl można zastosować jedynie po dokładnej ocenie ryzyka i korzyści u pacjentów z istotnym klinicznie białkomoczem (większym niż 1 g/dobę).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

Rzadko, u pacjentów stosujących inhibitory ACE jednocześnie poddanych leczeniu odczulającemu (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) występują zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Można ich uniknąć, odstawiając czasowo inhibitory ACE przed każdym leczeniem odczulającym.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o niskiej gęstości (LDL)

Rzadko, u pacjentów stosujących inhibitory ACE, u których wykonywano aferezę lipoprotein o małej gęstości (LDL) z użyciem kolumn z siarczanem dekstranu, odnotowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Można ich uniknąć odstawiając inhibitor ACE przed każdą aferzą.

Pacjenci hemodializowani

Informowano o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych u pacjentów dializowanych z użyciem błon o dużej przepuszczalności (np. AN 69®) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego rodzaju lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszych miesięcy jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. Jeśli nie stwierdzono, że leczenie inhibitorami ACE jest konieczne, należy u kobiet planujących ciążę zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym bezpieczeństwie stosowania podczas ciąży. Jeśli kobieta jest w ciąży, należy niezwłocznie przerwać stosowanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Interakcje

GENERALNIE NIE ZALECA SIĘ jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Fezzor z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, solami potasu i litu (patrz punkt 4.5).

Obecność laktozy

Produkt leczniczy Fezzor nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zalecane leczenie skojarzone

Preparaty potasu lub leki moczopędne oszczędzające potas: amiloryd, kanrenonian potasu, spironolakton, triamteren, sole potasu:

Jednoczesne stosowanie preparatów potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas nasila ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek. Jeśli jednoczesne stosowanie tych preparatów jest konieczne, należy często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Preparaty litu:

Jednoczesne stosowanie preparatów litu i inhibitorów ACE zwiększa stężenie litu w surowicy krwi, nawet do stężeń powodujących jego działanie toksyczne (zmniejszone nerkowe wydalanie litu). Należy często monitorować stężenie litu w surowicy krwi. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania trandolaprylu i preparatów litu. Jeśli jest to konieczne, należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy krwi.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania ostrożności

Tiazydowe leki moczopędne i diuretyki pętlowe:

U pacjentów stosujących leki moczopędne może wystąpić ciężkie niedociśnienie i (lub) stan poprzedzający niewydolność nerek. Taka sytuacja występuje w początkowym okresie leczenia inhibitorem ACE, zwłaszcza jeśli leki moczopędne są stosowane od niedawna lub występuje hipowolemia i (lub) hiponatremia. Ryzyko wystąpienia epizodów niedociśnienia można zmniejszyć odstawiając leki moczopędne, zwiększając uprzednio podaż elektrolitów oraz rozpoczynając leczenie inhibitorem ACE od małych dawek początkowych. Należy ostrożnie zwiększać dawkę. Trandolapryl może zmniejszać utratę potasu wywołaną przez tiazydowe leki moczopędne i diuretyki pętlowe.

Leki przeciwnadciśnieniowe:

Jednoczesne stosowanie trandolaprylu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe wywołane przez inhibitory ACE.

Leki przeciwpstrychotyczne:

Stosowanie tych leków jednocześnie z trandolaprylem może spowodować niedociśnienie ortostatyczne.

Allopurynol, prokainamid, cytostatyki lub leki immunosupresyjne, kortykosteroidy o działaniu układowym:
Jednoczesne zastosowanie tych leków z inhibitorami ACE może nasilić ryzyko wystąpienia leukopenii.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w tym kwas acetylosalicylowy $\geq 3\text{g/dobę}$:

Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ (kwas acetylosalicylowy w dawkach, w których działa przeciwzapalnie, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków z grupy NLPZ może nasilać ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów, u których wcześniej występowało osłabienie czynności nerek. Leki te należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy rozważyć monitorowanie parametrów czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz podczas leczenia przeprowadzać te badania okresowo.

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, hipoglikemizujące sulfonoamidy):

Pomimo, że w badaniach klinicznych nie odnotowano zwiększonego ryzyka hipoglikemii u pacjentów leczonych jednocześnie insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi oraz inhibitorami ACE, odnotowano przypadki występowania hipoglikemii w tej grupie pacjentów. Z tego powodu należy ściśle monitorować stężenie glukozy w surowicy u pacjentów z cukrzycą, szczególnie w początkowym okresie leczenia inhibitorami ACE oraz podczas zwiększania ich dawki.

Leki zobojętniające sok żołądkowy:

Podczas jednoczesnego stosowania może zmniejszyć się wchłanianie inhibitorów ACE. Należy zachować przynajmniej 2 godziny przerwy pomiędzy podaniem tych leków i trandolaprylu.

Stosowanie poliakrylonitrylowych błon dializacyjnych o wysokim współczynniku filtracji:

Istnieją doniesienia o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych u pacjentów dializowanych z użyciem błon o wysokim współczynniku filtracji i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego rodzaju lub zastosować preparaty przeciwnadciśnieniowe z innej grupy. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych z tej grupy, nie należy stosować inhibitorów ACE u pacjentów dializowanych.

Brak interakcji z następującymi lekami:

W badaniach na zdrowych ochotnikach nie odnotowano interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania trandolaprylu z: digoksyną, furosemidem, nifedypiną, glibenklamidem, propranololem lub cymetydyną. Jednoczesne stosowanie trandolaprylu nie wpływało na przeciwwskrzepowe działanie warfaryny.

Nie informowano o istotnych klinicznie interakcjach u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory po przebytym zawałe mięśnia sercowego, gdy trandolapryl stosowano jednocześnie z lekami trombolitycznymi, kwasem acetylosalicylowym, lekami β -adrenolitycznymi, antagonistami wapnia, azotanami, lekami przeciwwskrzepowymi, lekami moczopędnymi lub digoksyną.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas I trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Brak ostatecznych epidemiologicznych dowodów teratogenności inhibitorów ACE stosowanych w I trymestrze ciąży. Nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka teratogenności. Jeśli nie stwierdzono, że leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne, u kobiet planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym bezpieczeństwie stosowania w ciąży. U kobiet w ciąży należy niezwłocznie przerwać stosowanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to konieczne, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że inhibitory ACE stosowane w drugim i trzecim trymestrze ciąży powodują działanie toksyczne na płód (osłabienie czynności nerek, małowodzie, opóźnione kostnienie czaszki) oraz u noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia), (patrz także punkt 5.3). Podczas stosowania inhibitorów ACE od drugiego trymestru ciąży należy wykonywać badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. U noworodków, których matki stosowały inhibitory ACE należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkt 4.3 i 4.4).

Laktacja

Ze względu na niewystarczające doświadczenie trandolapryl jest przeciwwskazany podczas laktacji. Nie wiadomo czy trandolapryl przenika do mleka matki. Zaleca się zastosowanie alternatywnego leczenia o dobrze udokumentowanym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie w przypadku noworodków i wcześniaków karmionych piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Ze względu na różnice osobnicze, u niektórych pacjentów inhibitory ACE mogą zmniejszyć zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, po zwiększeniu dawki lub po jednoczesnym spożyciu alkoholu trandolapryl może w małym lub umiarkowanym stopniu zmniejszyć zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej sklasyfikowano według następującej konwencji: 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 ($< 1/10000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).	
Badania Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, małopłytkowość, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w tym AspAT i AlAT).
Zaburzenia serca Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Kołatanie serca.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Częstość nieznana	Agranulocytoza, leukopenia.
Zaburzenia układu nerwowego Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból i zawroty głowy.
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Rzadko – bardzo rzadko ($< 1/1000$) Częstość nieznana	Kaszel. Podrażnienie gardła, wodnisty wyciek z nosa. Dusznność, zapalenie oskrzeli.
Zaburzenia żołądka i jelit Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rzadko – bardzo rzadko ($< 1/1000$) Częstość nieznana	Nudności. Wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, niestrawność. Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Częstość nieznana	Czynnościowa niewydolność nerek, białkomocz.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rzadko – bardzo rzadko ($< 1/1000$) Częstość nieznana	Świąd, wysypka skórna. Obrzęk naczynioruchowy, nadmierne pocenie się, pokrzywka. Łysienie.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości Rzadko – bardzo rzadko ($< 1/1000$)	Ból mięśni.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Częstość nieznana	Hiperkaliemia.
Zaburzenia naczyń Często – bardzo często ($> 1/100$)	Niedociśnienie tętnicze.

Częstość nieznana	Udar naczyniowy mózgu, omdlenie.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Niezbyst często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rzadko – bardzo rzadko ($< 1/1000$) Częstość występowania nieznana	Oslabienie. Złe samopoczucie. Uderzenia gorąca. Gorączka.
Zaburzenia układu immunologicznego Częstość nieznana	Reakcje alergiczne, w tym świąd i wysypka skórna.
Zaburzenia psychiczne Rzadko – bardzo rzadko ($< 1/1000$)	Nerwowość, trudności z zasypianiem, senność.

Działania niepożądane dotyczące inhibitorów ACE (nie podano częstości występowania):

Badania:

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu. Podczas leczenia inhibitorami ACE obserwowano zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy oraz anemię hemolityczną u niektórych pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6 PDH).

Zaburzenia serca:

Dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy, bradykardia, zatrzymanie akcji serca, tachykardia.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Pancytopenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zapalenie zatok, zapalenie śluzówki nosa, zapalenie języka, skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niedrożność jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, wysypka łuszczykopodobna, łysienie.

Zaburzenia naczyń:

Krwotok mózgowy, przemijające niedokrwienie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Maksymalne dawki trandolaprylu stosowane w badaniach klinicznych to odpowiednio 32 mg (dawka pojedyncza stosowana u zdrowych ochotników) i 16 mg (dawki wielokrotne stosowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym).

Objawami przedawkowania są: ciężkie niedociśnienie tętnicze, wstrząs, osłupienie (stupor), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Postępowanie w przypadku przedawkowania:

Po przedawkowaniu pacjenta należy dokładnie monitorować, najlepiej w oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy często oznaczać stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy krwi. Wybór metody leczenia w przedawkowaniu zależy od stanu pacjenta. Jeśli od przedawkowania nie upłynęło zbyt wiele czasu, należy rozważyć opróżnienie żołądka. Pacjenta z objawowym niedociśnieniem należy ułożyć w pozycji jak we wstrząsie. Ciężkie niedociśnienie tętnicze można wyrównać podając dożylnie roztwór soli fizjologicznej lub inny preparat zwiększający objętość osocza. W ośrodku referencyjnym można rozważyć zastosowanie angiotensyny II.

Trandolapryl może być eliminowany z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty proste.

Kod ATC: C 09 AA10

Trandolapryl jest prolekiem szybko, niespecyficznie hydrolizowanym do silnego, długo działającego czynnego metabolitu, trandoprylatu (pozostałe metabolity są nieczynne). Trandolapryl jest inhibitorem konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE), nie posiadającym grupy sulfhydrylowej, który jest czynny po podaniu doustnym. W badaniach wykazano, że oprócz hamowania aktywności osoczowej konwertazy angiotensyny, trandolapryl hamuje także aktywności konwertazy angiotensyny w tkankach (zwłaszcza w naczyniach krwionośnych, sercu i nadnerczach). Jednak kliniczne znaczenie hamowania enzymu w tkankach ludzi nie zostało ustalone.

Konwertaza angiotensyny jest peptydylo-dipeptydazą, katalizującą przekształcenie angiotensyny I w zwężającą naczynia krwionośne angiotensynę II. Angiotensyna II bierze udział w metabolizmie bradykininy do nieczynnych związków.

Trandolapryl podawany w małych dawkach silnie hamuje enzym konwertujący angiotensynę, prowadząc do zmniejszenia wytwarzania angiotensyny II i wydzielania aldosteronu oraz zwiększenia aktywności reninowej osocza przez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego.

Trandolapryl wpływa na układ renina-angiotensyna-aldosteron, który reguluje objętość krwi i ciśnienie tętnicze krwi.

Ponadto, działanie hipotensyjne inhibitorów konwertazy angiotensyny polega na hamowaniu metabolizmu bradykininy i uwalniania prostaglandyn oraz zmniejszeniu aktywności układu współczulnego.

Właściwości trandolaprylu mogą tłumaczyć działanie polegające na cofaniu przerostu mięśnia sercowego z jednoczesną poprawą czynności rozkurczowej oraz zwiększeniu podatności tętnic u ludzi. Ponadto, u zwierząt wykazano zmniejszenie przerostu naczyń krwionośnych.

Zmniejszeniu oporu w naczyniach obwodowych powodowanych przez trandolapryl nie towarzyszy zatrzymanie płynów i elektrolitów ani tachykardia.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym trandolapryl zmniejsza zarówno ciśnienie skurczowe oraz ciśnienie rozkurczowe. Działanie hipotensyjne trandolaprylu jest niezależne od stężenia reniny w osoczu.

U ludzi działanie przeciwnadciśnieniowe występuje po około godzinie od podania trandolaprylu i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Umożliwia to podawanie produktu leczniczego raz na dobę. Trandolapryl nie zaburza dobowego rytmu ciśnienia krwi.

Działanie przeciwnadciśnieniowe podczas długotrwałego leczenia podtrzymującego nie powoduje rozwoju tolerancji na lek. Po przerwaniu leczenia trandolaprylem nie występuje zjawisko odbicia. Leczenie trandolaprylem jest związane ze znaczną poprawą jakości życia pacjentów.

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych lub antagonistów wapnia nasila działanie przeciwnadciśnieniowe trandolaprylu.

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym z placebo udział wzięło 1749 pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory po ciężkim zawale mięśnia sercowego. Pacjenci otrzymywali placebo lub trandolapryl począwszy od 3. dnia po zawale serca. Okres obserwacji wynosił, co najmniej 24 miesiące.

Leczenie trandolaprylem zmniejszyło śmiertelność całkowitą o 22%, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 25%, ryzyko wystąpienia nagłej śmierci o 24%, wystąpienie ciężkiej lub opornej na leczenie niewydolności serca o 29% oraz ryzyko ponownego zawału serca o 14%.

U pacjentów leczonych trandolaprylem znacznie rzadziej występowały objawy niewydolności serca, obrzęk obwodowy, duszność, prawidłowe oddychanie jedynie w pozycji stojącej, napadowa duszność nocna i zmęczenie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Trandolapryl wchłania się szybko po podaniu doustnym. Wchłanianiu ulega 40 - 60% podanej dawki. Na wchłanianie nie wpływa obecność pokarmu. Około 36% wchłoniętego trandolaprylu jest przekształcane w trandolaprylat. Biodostępność trandolaprylatu po doustnym podaniu trandolaprylu wynosi około 13%.

Dystrybucja, biotransformacja, wydalanie:

Maksymalne stężenie trandolaprylu w osoczu występuje po około 30 minutach od podania. Trandolapryl jest szybko eliminowany z osocza. Jego okres półtrwania wynosi mniej niż 1 godzinę.

Trandolapryl jest hydrolizowany do czynnego metabolitu - trandolaprylatu, który jest swoistym inhibitorem konwertazy angiotensyny. Obecność pokarmu nie wpływa na ilość powstającego trandolaprylatu. Maksymalne stężenie trandolaprylatu w osoczu występuje po 4 do 6 godzinach od podania trandolaprylu.

Trandolaprylat wiąże się z białkami surowicy w ponad 80%. Wykazuje duże powinowactwo do konwertazy angiotensyny i wiąże się z nią, wysycając miejsca wiązania. Wiąże się również z albuminami, nie wysycając jednak wszystkich miejsc wiązania.

Po wielokrotnym podaniu trandolaprylu raz na dobę jego stężenie występuje w stanie równowagi średnio po 4 dniach zarówno u zdrowych ochotników, jak i u młodych oraz u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, a także u pacjentów z niewydolnością serca. Okres półtrwania trandolaprylatu wynosi od 16 do 24 godzin.

Trandolaprylat wydany z moczem w postaci nie zmienionej stanowi od 10 do 15% podanej dawki trandolaprylu. Po podaniu doustnym znakowanego produktu leczniczego u ludzi wykryto w moczu 33% radioaktywności, a 66% w kale.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Klirens nerkowy trandolaprylatu (około 70 ml/min) jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Stężenie trandolaprylatu w osoczu jest znacznie większe u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym lub równym 30 ml/min oraz u pacjentów poddanych hemodializie. U tych pacjentów zaleca się dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Na podstawie wyników badań u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wykazano, że stężenie trandolaprylatu występuje w stanie równowagi po wielokrotnym podaniu dawki raz na dobę po około 4 dniach, niezależnie od stopnia niewydolności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Skuteczne działanie trandolaprylu w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie po jego podaniu w dawkach większych niż maksymalna dawka zazwyczaj stosowana u ludzi, co ma niewielkie znaczenie kliniczne u pacjentów z anemią, podrażnieniem i owrzodzeniem żołądka.

W badaniach dotyczących toksycznego działania na rozrodczość wykazano wpływ trandolaprylu na rozwój nerek u młodych szczurów polegający na zwiększeniu częstości występowania poszerzenia miedniczek nerkowych. Działanie to występowało po podaniu szczurom dawek co najmniej 10 mg/kg mc./dobę. Zmiany nie wpływały na prawidłowy rozwój potomstwa.

Trandolapryl nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dimetykon
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102 Avicel)
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana żelowana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian.

Oślonka kapsułki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Erytrozyna (E 127)
Żółcień pomarańczowa (E 110).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium

Opakowania po 28 kapsulek twardych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ozone Laboratories B.V.
Martinus Nijhofflaan 2
2624ES Delft, Holandia

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO