

CHAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TrandoGen, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 0,5 mg, 1 mg lub 2 mg trandolaprylu.

Każda kapsułka zawiera 24 mg laktozy jednowodnej.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde.

0,5 mg: jasnoszkarłatne / ciemnożółte kapsułki

1 mg: jasnoszkarłatne / jasnopomarańczowe kapsułki

2 mg: jasnoszkarłatne / jasnoszkarłatne kapsułki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łagodne lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze.

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dorośli:

Nadciśnienie tętnicze:

U dorosłych, którzy nie stosują leków moczopędnych, bez zastoinowej niewydolności serca i bez niewydolności nerek lub wątroby, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. Odpowiedź terapeutyczną na dawkę 0,5 mg uzyskuje się tylko u niewielkiej liczby pacjentów. Dawkę należy stopniowo podwajać, w odstępach od 2 do 4 tygodni, w zależności od reakcji pacjenta na lek, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 4 mg raz na dobę.

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

Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego:

Leczenie można rozpocząć już w trzeciej dobie po ostrym zawale mięśnia sercowego, po spełnieniu koniecznych warunków (stabilny stan hemodynamiczny i leczenie resztkowego niedokrwienia). Dawka początkowa musi być mała (patrz punkt 4.4), szczególnie u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem krwi na początku leczenia. Dawka początkowa

powinna wynosić 0,5 mg na dobę (24 godziny). Dawkę można stopniowo zwiększać do dawki maksymalnej wynoszącej 4 mg raz na dobę. Zwiększanie dawki można czasowo przerwać, na przykład w razie wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego. Leczenie należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod ścisłą kontrolą, zwłaszcza ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Wcześniejsze stosowanie leków moczopędnych

U pacjentów z ryzykiem pobudzenia układu renina-angiotensyna (np. u pacjentów odwodnionych i z niedoborem sodu), na 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania trandolaprylu w dawce 0,5 mg należy odstawić lek moczopędny, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia. W razie konieczności można później ponownie rozpocząć podawanie leku moczopędnego.

Niewydolność serca

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

Zaburzenia czynności nerek:

W przypadku klirensu kreatyniny 0,2 – 0,5 ml/s (10-30 ml/min), leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej 0,5 mg. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na dobę. W przypadku klirensu kreatyniny mniejszego niż 0,2 ml/s (10 ml/min) oraz u pacjentów hemodializowanych dawka wynosi 0,5 mg raz na dobę. U tych pacjentów konieczna jest regularna kontrola stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Dostosowanie dawki w niewydolności wątroby:

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zmniejszenie klirensu metabolicznego związku macierzystego trandolaprylu i czynnego metabolitu trandolaprylatu powoduje duże zwiększenie stężenia trandolaprylu w osoczu oraz w mniejszym stopniu,

zwiększenie stężenia trandolaprylatu. Podawanie trandolaprylu należy zatem rozpocząć od dawki 0,5 mg raz na dobę pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci:

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

Osoby w podeszłym wieku:

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na trandolapryl, inne inhibitory ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (np. obrzęk Quinckego) związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia i (lub) niewydolności nerek

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

U pacjentów z grupy ryzyka, w tym również pacjentów z dusznicą bolesną lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, leczenie trandolaprylem należy rozpoczynać od małej dawki pod ścisłą kontrolą lekarza i ostrożnie zwiększać dawkę. W przypadku wcześniejszego stosowania leków moczopędnych, zalecane jest odstawienie leków moczopędnych co najmniej 72

godziny przed rozpoczęciem podawania trandolaprylu, a leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 mg trandolaprylu na dobę (patrz punkt 4.5).

Niedobór płynów i soli należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia trandolaprylem.

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

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

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

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym

Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego polega na zabiegu rewaskularyzacji.

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

Ocena czynności nerek

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

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

Przeszczepienie nerki

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Niewydolność wątroby

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

Obrzęk naczynioruchowy

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

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

Obrzęk twarzy z jednoczesnym obrzękiem krtani może zagrażać życiu. Obrzęk języka, głośni lub krtani może powodować niedrożność dróg oddechowych. Należy natychmiast podać podskórnie 0,1% roztwór adrenaliny (0,3-0,5 ml) oraz zastosować inne postępowanie lecznicze w zależności od potrzeb.

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

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

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

Różnice etniczne

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

Kaszel

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

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

Hiperkaliemia

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

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia z użyciem leków o potencjalnym działaniu hipotensyjnym, inhibitory ACE mogą spowodować ciężkie niedociśnienie tętnicze, które może zostać wyrównane poprzez uzupełnienie objętości wewnątrznaczyniowej. Jeśli przerwanie leczenia inhibitorem ACE nie jest możliwe, należy ostrożnie korygować objętość wewnątrznaczyniową.

Zwężenie zastawki aorty/kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów ze stenozą aortalną lub zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca.

Neutropenia/agranulocytoza:

W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano neutropenię/agranulocytozę po leczeniu inhibitorami ACE podawanymi w dużych dawkach i (lub) pacjentom z niewydolnością nerek, zwłaszcza w przypadku współistniejących chorób tkanki łącznej (np. toczeń rumieniowaty układowy i twardzina skóry), a także podczas stosowania leków immunosupresyjnych, które mogą wywoływać leukopenię. Neutropenia jest odwracalna po odstawieniu inhibitora ACE. Najlepszym sposobem zapobiegania jest ściśle przestrzeganie zalecanego dawkowania. Jeśli leczenie inhibitorem ACE uważane jest za konieczne u pacjenta z grupy ryzyka, należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka. Należy regularnie monitorować ilość

krwinek białych i zawartość białka w moczu, u pacjentów z kolagenozami (np. toczeń rumieniowaty układowy lub twardzina skóry), zwłaszcza w przypadku współistniejących zaburzeń czynności nerek lub jednoczesnego stosowania innych leków, w szczególności kortykosteroidów i antymetabolitów lub leczenia allopurynolem lub prokainamidem.

Białkomocz

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

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego na jad owadów błonkoskrzydłych

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

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

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

Pacjenci hemodializowani

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

Pacjenci z cukrzycą

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

Ciąża

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

Interakcje

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

Zawartość laktozy

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zalecane jednoczesne stosowanie (patrz punkt 4.4)

Potas lub leki moczopędne oszczędzające potas:

Amiloryd, kanrenonian potasu, spironolakton, triamteren, potas (sole):

Jednoczesne podawanie potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas zwiększa ryzyko hiperkaliemii, zwłaszcza w przypadku niewydolności nerek. Jeśli jednoczesne stosowanie uważane jest za konieczne, należy często monitorować stężenie potasu w surowicy.

Lit:

Zwiększenie stężenia litu, potencjalnie do stężeń toksycznych (zmniejszenie wydalania litu przez nerki).

Jednoczesne stosowanie trandolaprylu z litem nie jest zalecane, ale jeżeli jest to konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Tiazydowe i pętlowe leki moczopędne:

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

Leki przeciwnadciśnieniowe:

Jednoczesne stosowanie trandolaprylu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może nasilać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwpyszchotyczne:

W przypadku jednoczesnego stosowania może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne.

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

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, łącznie z ostrą niewydolnością nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów w wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Takie leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u

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

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące):

Chociaż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonego ryzyka hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, opisywano też przypadki hipoglikemii u tych pacjentów. Dlatego u pacjentów z cukrzycą należy starannie kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki inhibitora ACE.

Leki zobojętniające:

Jednoczesne stosowanie może powodować zmniejszone wchłanianie inhibitorów ACE. Dlatego między podaniem trandolaprylu i leków zobojętniających powinny upłynąć co najmniej dwie godziny.

Stosowanie wysokoprzepływowych błon poliakrylonitrylowych w czasie hemodializy:

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

Brak interakcji z innymi produktami leczniczymi:

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

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

4.6 Cięża i laktacja

Cięża

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

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

U pacjentek planujących ciążę należy zastosować leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Jeżeli ciąża zostanie potwierdzona, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć alternatywną terapię, jeżeli jest konieczna.

Narażenie na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na płód u ludzi (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz także punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Jeżeli narażenie na inhibitor ACE nastąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE powinny być uważnie obserwowane ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią:

Z powodu braku wystarczających danych, trandolapryl jest przeciwwskazany w okresie laktacji.

Nie wiadomo, czy trandolapryl przenika do mleka matki.

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

Ze względu na indywidualne różnice w reakcji na działanie inhibitora ACE, zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może zostać zaburzona.

Szczególnie na początku leczenia, po zwiększeniu dawki lub podczas jednoczesnego spożywania alkoholu, trandolapryl może w mniejszym lub większym stopniu wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej według następującej częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nie znana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Badania diagnostyczne Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zmniejszenie ilości płytek krwi, 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 $< 1/10$)	Bóle głowy, zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, 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 Duszność, zapalenie oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Nudności

Rzadko – bardzo rzadko (<1/1000) Częstość nieznana	Wymioty, bóle brzucha, biegunka, zaparcia, niestrawność Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Częstość nieznana	Czynnościowa niewydolność nerek, białkomocz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Niezbędnie często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) Rzadko – bardzo rzadko (<1/1000) Częstość nieznana	Świąd, wysypka skórna Obrzęk naczynioruchowy, potliwość, pokrzywka Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Rzadko – bardzo rzadko (<1/1000)	Bóle mięśni
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Częstość nieznana	Hiperkaliemia
Zaburzenia naczyniowe Często – bardzo często ($>1/100$) Częstość nieznana	Niedociśnienie tętnicze Udar mózgu, omdlenie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często ($>1/100$ do $<1/10$) Niezbędnie często ($>1/1000$ do $<1/100$) Rzadko – bardzo rzadko (<1/1000) Częstość nieznana	Oslabienie Złe samopoczucie Uderzenia gorąca Gorączka
Zaburzenia układu immunologicznego Częstość nieznana	Reakcje alergiczne, w tym świąd i wysypka
Zaburzenia psychiczne Rzadkie – bardzo rzadkie (<1/1000)	Nerwowość, zaburzenia snu, senność

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

Badania diagnostyczne:

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu.

Zaburzenia serca:

Dusznicza 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 błony śluzowej nosa, zapalenie języka, skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niedrożność jelit

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zmiany łuszczykopodobne i łysienie.

Zaburzenia naczyniowe:

Krwotok mózgowy, przemijające niedokrwienie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

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

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

Leczenie:

Po przyjęciu nadmiernej dawki leku pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją, najlepiej na oddziale intensywnej opieki medycznej. Konieczne są częste pomiary stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Postępowanie lecznicze zależy od nasilenia objawów. Należy rozważyć opróżnienie żołądka, jeśli lek został przyjęty niedawno. W przypadku objawowego niedociśnienia pacjenta należy umieścić w pozycji jak we wstrząsie. Ciężkie niedociśnienie można wyrównać przez podanie roztworu soli fizjologicznej lub w inny sposób zwiększając objętość osocza. W ośrodku referencyjnym można rozważyć leczenie angiotensyną II.

Trandolapryl można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), preparaty proste;
kod ATC: C09AA10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

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

Dystrybucja – Metabolizm – Wydalanie:

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

Trandolapryl jest hydrolizowany do czynnego metabolitu – trandolaprylatu, który jest swoistym inhibitorem ACE (konwertazy angiotensyny). Ilość powstającego trandolaprylatu nie zmienia się pod wpływem pokarmu. Maksymalne stężenie trandolaprylatu w osoczu osiągane jest po upływie 4 - 6 godzin po podaniu leku.

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

Po wielokrotnym podaniu pojedynczej dawki dobowej trandolaprylatu, stan równowagi dynamicznej uzyskiwano średnio w ciągu czterech dni, zarówno u zdrowych ochotników, jak i u młodych i w podeszłym wieku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także u pacjentów z niewydolnością serca. Efektywny okres półtrwania kumulacji trandolaprylatu wynosi 16-24 godziny.

Wydalanie niezmienionego trandolaprylatu z moczem stanowi 10-15% podanej dawki. Po podaniu doustnym preparatu znakowanego radioizotopem, 33% radioaktywności wykrywane jest w moczu, a 66% w kale.

Niewydolność nerek:

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Trandolapryl nie wykazywał działania mutagennego ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dimetykon

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Kapsułka 0,5 mg:

Zelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Erytrozyna (E127)

Żółcień pomarańczowa (E110)

Żółcień chinolinowa (E104)

Kapsułka 1 mg:

Zelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Erytrozyna (E127)

Żółcień pomarańczowa (E110)

Kapsułka 2 mg:

Zelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Erytrozyna (E127)

Żółcień pomarańczowa (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90 i 100 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics UK Ltd.

Station Close, Potters Bar, Hertfordshire EN6 1TL

Wielka Brytania

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

0,5 mg:

1 mg:

2 mg:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO