

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Trandolapril PharmaS, 0,5 mg, kapsule, tvrde
Trandolapril PharmaS, 2 mg, kapsule, tvrde
Trandolapril PharmaS, 4 mg, kapsule, tvrde

INN: trandolapril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trandolapril PharmaS, 0,5 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 0,5 mg trandolaprila.

Trandolapril PharmaS, 2 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 2 mg trandolaprila.

Trandolapril PharmaS, 4 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 4 mg trandolaprila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula, tvrda Trandolapril PharmaS od 0,5 mg sadrži 83,5 mg laktoze, monohidrata.

Jedna kapsula, tvrda Trandolapril PharmaS od 2 mg sadrži 82 mg laktoze, monohidrata.

Jedna kapsula, tvrda Trandolapril PharmaS od 4 mg sadrži 164 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Trandolapril PharmaS, 0,5 mg, kapsule, tvrde

Tvrde, želatinske kapsule No.4, koje se sastoje od neprovidne kape žute boje i neprovidnog tela crvene boje, punjene belim ili gotovo belim granuliranim praškom, sa odštampanom oznakom crnim mastilom „F” na neprovidnoj žutoj kapi kapsule i oznakom „03” na neprovidnom telu kapsule crvene boje.

Trandolapril PharmaS, 2 mg, kapsule tvrde

Tvrde, želatinske kapsule No.4, koje se sastoje od neprovidne kape crvene boje i neprovidnog tela crvene boje, punjene belim ili gotovo belim granuliranim praškom, sa odštampanom oznakom crnim mastilom „F” na neprovidnoj crvenoj kapi kapsule i oznakom „06” na neprovidnom telu kapsule crvene boje.

Trandolapril PharmaS, 4 mg, kapsule tvrde

Tvrde, želatinske kapsule No.2, koje se sastoje od neprovidne kape bordo boje i neprovidnog tela crvene boje, punjene belim ili gotovo belim granuliranim praškom, sa odštampanom oznakom crnim mastilom „F” na neprovidnoj bordo kapi kapsule i oznakom „07” na neprovidnom telu kapsule crvene boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Blaga do umerena hipertenzija.
- Disfunkcija leve komore nakon infarkta miokarda.

Dokazano je da trandolapril poboljšava preživljavanje nakon infarkta miokarda kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore (ejekcionom frakcijom $\leq 35\%$), sa simptomima srčane insuficijencije ili bez njih i/ili sa rezidualnom ishemijom ili bez nje.

Dugotrajna terapija trandolaprilom značajno smanjuje ukupni kardiovaskularni mortalitet. Ovaj lek značajno smanjuje i rizik od iznenadne smrti i pojavu ozbiljne ili rezistentne insuficijencije srca.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli

Hipertenzija

Za odrasle pacijente koji ne uzimaju diuretike, bez kongestivne insuficijencije srca i bez insuficijencije bubrega ili jetre, preporučena početna doza je 0,5 mg kao pojedinačna dnevna doza. Doza od 0,5 mg će imati terapijski odgovor samo kod malog broja pacijenata. Dozu treba postepeno povećavati u intervalima od 2 do 4 nedelje, na osnovu odgovora pacijenta, do maksimalnih 4 mg kao pojedinačne dnevne doze.

Uobičajeni opseg doze održavanja je od 1 do 2 mg kao pojedinačne dnevne doze. Kod pacijenata kod kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor sa dozom od 4 mg trandolaprila, treba razmotriti kombinovanu terapiju (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Disfunkcija leve komore nakon infarkta miokarda

Nakon infarkta miokarda sa terapijom se može početi već od trećeg dana. Terapiju treba započeti sa dnevnom dozom od 0,5 mg. Doza se može postepeno povećavati do najviše 4 mg kao pojedinačna dnevna doza. U zavisnosti od podnošljivosti (npr. ako se pojavi simptomatska hipotenzija), povećanje doze može se privremeno obustaviti.

U slučaju hipotenzije, mora se proveriti i po potrebi smanjiti doze svih konkomitantnih antihipertenzivnih lekova, npr. vazodilatatora, nitrata i diuretika.

Dozu trandolaprila treba smanjiti samo ako prethodne mere nisu efikasne ili se ne mogu sprovesti.

Posebne populacije

Deca

Bezbednost i efikasnost trandolaprila kod dece nisu ustanovljene.

Starije osobe

Doza kod starijih pacijenata je ista kao ona koja se propisuje odraslima. Nema potrebe za smanjivanjem doze kod starijih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i jetre. Treba biti oprezan kod starijih pacijenata koji istovremeno koriste diuretike, imaju kongestivnu insuficijenciju srca ili insuficijenciju jetre ili bubrega. Dozu treba titrirati u skladu sa potrebama kontrolisanja krvnog pritiska.

Prethodna terapija diureticima

Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od stimulacije sistema renin-angiotenzin (npr. pacijenti kod kojih postoji gubitak tečnosti i natrijuma), terapiju diureticima treba prekinuti 2-3 dana pre otpočinjanja terapije sa 0,5 mg trandolaprila da bi se smanjila verovatnoća pojave simptomatske hipotenzije. Ako je neophodna, terapija diureticima se može nastaviti kasnije.

Insuficijencija srca

Simptomatska hipotenzija je primećena kod hipertenzivnih pacijenata koji imaju i kongestivnu insuficijenciju srca sa pratećom renalnom insuficijencijom ili bez nje nakon terapije ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti sa dozom od 0,5 mg trandolaprila jednom dnevno, pod strogim medicinskim nadzorom u bolnici.

Prilagođavanje doze u slučaju oštećenja funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 10-70 mL/min), preporučene su uobičajene doze za odrasle i starije osobe.

Za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <10 mL/min) takođe su preporučene uobičajene početne doze za odrasle i starije osobe, s tim što maksimalna dnevna doza ne sme da pređe 2 mg. Kod ovih pacijenata terapiju treba sprovoditi pod medicinskim nadzorom.

Dijaliza: Nije poznato da li se trandolapril ili trandolaprilat mogu ukloniti dijalizom. Međutim, može se očekivati da se dijalizom može ukloniti aktivni metabolit (trandolaprilat) iz cirkulacije što može da dovede do gubitka kontrole krvnog pritiska. Zbog toga treba pažljivo pratiti krvni pritisak pacijenata tokom dijalize i doziranje trandolaprila treba, ako je potrebno, prilagoditi.

Prilagođavanje doze u slučaju oštećenja funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre smanjenje metaboličkog klirensa osnovnog jedinjenja, trandolaprila, i aktivnog metabolita, trandolaprilata, dovodi do velikog povećanja koncentracije trandolaprila u plazmi i, u manjoj meri, do povećanja nivoa trandolaprilata. Terapiju trandolaprilom treba zbog toga započeti sa dozom od 0,5 mg jednom dnevno, pod pažljivim medicinskim nadzorom.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na trandolapril ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili na bilo koji ACE inhibitor
- Preosetljivost, uključujući angioedem u anamnezi povezan sa primenom ACE inhibitora.
- Nasledni/idiopatski angioedem.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Istovremena primena trandolaprila sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60$ mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Trandolapril se ne sme koristiti kod pacijenata sa aortnom stenozom ili opstrukcijom protoka iz leve komore.

Anafilaktoidna reakcija i moguće povezane reakcije

Desenzitizacija

Anafilaktoidne reakcije (u nekim slučajevima opasne po život) mogu se javiti kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore i istovremeno primaju terapiju desenzitizacije protiv otrova životinja.

Afereza lipoproteina niske gustine (LDL)

Zabeležene su životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije kod pacijenata koji su za vreme LDL afereze uzeli ACE inhibitor.

Oštećena funkcija jetre

Pošto je trandolapril prolek koji se u svoj aktivni oblik metaboliše u jetri, potreban je oprez i pažljivo praćenje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Simptomatska hipotenzija

Kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom, retko je primećena simptomatska hipotenzija nakon početne doze trandolaprila, kao i nakon povećanja doze trandolaprila. Ona pre može da se pojavi kod pacijenata sa deplecijom tečnosti ili soli usled dugotrajne terapije diureticima, ograničenog unosa soli, dijalize, dijareje ili povraćanja. Zbog toga kod ovih pacijenata treba prekinuti terapiju diureticima i korigovati depleciju tečnosti i/ili soli pre otpočinjanja terapije trandolaprilom.

Slično treba uzeti u obzir kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti kod kojih bi prekomerni pad krvnog pritiska mogao dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

Agranulocitoza i depresija koštane srži

Agranulocitoza i depresija koštane srži su bile primećene kod pacijenata koji su dobijali ACE inhibitore (videti odeljak 4.8). Deluje da rizik od pojave neutropenije zavisi od doze i vrste leka, kao i od kliničkog stanja pacijenta. Ove pojave su bile češće kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, naročito ako su imali kolageno oboljenje krvnih sudova. Ipak, treba razmotriti redovno praćenje broja belih krvnih zrnaca i nivo

proteina u urinu kod pacijenata sa kolagenim oboljenjem krvnih sudova (npr. eritemski lupus ili skleroderma), naročito ako je praćeno oštećenom funkcijom bubrega i istovremenom terapijom, pre svega kortikosteroidima i antimetabolitima. Neutropenija obično nestaje nakon prestanka lečenja ACE inhibitorom.

Angioedem

Primena trandolaprila može da prouzrokuje angioedem koji uključuje oticanje lica, ekstremiteta, jezika, glotisa i/ili larinksa. Pokazalo se da ACE inhibitori izazivaju veći broj angioedema kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata drugih rasa.

Intestinalni angioedem je takođe bio zabeležen kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima. Ovo se mora uzeti u obzir kod pacijenata koji dobijaju trandolapril, a kod kojih se javi bol u abdomenu (sa mučninom ili povraćanjem ili bez njih).

Pacijenti kod kojih se javi angioedem moraju odmah da prekinu terapiju trandolaprilom i moraju se pratiti do povlačenja edema.

Angioedem lica će se obično spontano povući. Edem koji uključuje ne samo lice nego i glotis može da bude opasan po život zbog rizika od opstrukcije disajnih puteva.

Angioedem koji uključuje jezik, glotis ili larinks zahteva hitnu supkutanu primenu 0,3–0,5 mL rastvora adrenalina (1:1000) zajedno sa drugim terapijskim merama prema potrebi.

Istovremena primena inhibitora mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacijenti koji ACE inhibitore primenjuju istovremeno sa inhibitorima mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*, receptor za rapamicin kod sisara, npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus), mogu imati povećan rizik od razvoja angioedema (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa renovaskularnom hipertenzijom

ACE inhibitori se mogu koristiti sve dok ne počne kurativno lečenje renovaskularne hipertenzije, ili ako se takav postupak ne može sprovesti. Rizik od teške arterijske hipotenzije i insuficijencije bubrega povećan je ako se pacijenti sa prethodnom jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije leče ACE inhibitorom. Diuretici mogu dodatno povećati taj rizik. Do gubitka bubrežne funkcije može doći i kod samo malih promena serumskog kreatinina, čak i kod pacijenata sa jednostranom stenozom bubrežne arterije. Kod tih pacijenata lečenje treba započeti niskim dozama i uz pažljivo prilagođavanje doze u bolnici pod strogim lekarskim nadzorom. Potrebno je obustaviti lečenje diureticima, pratiti funkciju bubrega i kalijuma u serumu u početnim nedeljama lečenja.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se stoga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, sme se samo sprovoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II se ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Opšte

Kod nekih pacijenata koji već dobijaju diuretike, naročito ako je ta terapija nedavno uvedena, može nakon uvođenja trandolaprila u terapiju doći do prekomernog pada krvnog pritiska.

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijentima sa ozbiljnom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) mogu biti potrebne smanjene doze trandolaprila, a funkciju njihovih bubrega treba pažljivo pratiti.

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, kongestivnom insuficijencijom srca ili unilateralnom ili bilateralnom stenozom renalne arterije na jedinom bubregu kao i nakon transplantacije bubrega, postoji mogućnost pogoršanja bubrežne funkcije. Kod nekih hipertenzivnih pacijenata, bez vidljivog ranije postojećeg oštećenja funkcije bubrega, mogu se javiti povećanja azota iz uree u krvi i kreatinina u serumu kada se trandolapril daje istovremeno sa diureticima. Može se javiti proteinurija ako je prisutno oštećenje funkcije

bubrega pre terapije ili ako su korišćene relativno visoke doze ACE inhibitora.

Osim toga, kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, treba uzeti u obzir rizik od hiperkalemije i treba redovno pratiti nivo elektrolita.

Evaluacija pacijenata treba da uključuje procenu funkcije bubrega pre otpočinjanja terapije i tokom terapije.

Hiperkalemija

Povećanje koncentracije kalijuma u serumu zapaža se kod hipertenzivnih pacijenata, pogotovo ako postoji bubrežna insuficijencija (videti takođe odeljak 4.5). Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, diuretike koji štede kalijum, istovremenu upotrebu lekova za lečenje hipokalemije, dijabetes melitus i/ili disfunkciju leve komore nakon infarkta miokarda.

Kašalj

Tokom terapije ACE inhibitorom može se javiti suvi, neproduktivni kašalj koji nestaje nakon prekida terapije.

Primena antidijabetika

Istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulin ili oralni hipoglikemici) može pojačati hipoglikemijski efekat antidijabetika i tako povećati rizik od hipoglikemije. Ova pojava je verovatnija tokom prvih nekoliko nedelja lečenja i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Potrebno je pratiti nivo glukoze u krvi.

Hirurgija/anestezija

Kod pacijenata u toku hirurške intervencije, ili za vreme anestezije lekovima koji izazivaju hipotenziju, trandolapril može, usled kompenzacionog oslobađanja renina, da blokira stvaranje angiotenzina II. Ako se pojavi hipotenzija za koju se smatra da je rezultat ovog mehanizma, ona može da se koriguje odgovarajućim postupcima.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost trandolaprila nisu ispitivane kod dece.

Trudnoća

ACE inhibitore ne treba uvoditi tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak korišćenja ACE inhibitora neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alterantivne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, lečenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Dojenje

S obzirom na to da nema dostupnih podataka o primeni trandolaprila tokom dojenja, ne preporučuje se njegova primena u tom periodu. Bolji izbor je alternativna terapija drugim antihipertenzivom koji ima utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom dojenja, naročito ukoliko se doji novorođenče ili prerano rođena beba.

Pomoćne supstance

Lek Trandolapril PharmaS sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze i glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Diuretici

Kombinacija sa diureticima ili drugim antihipertenzivnim lekovima može da pojača antihipertenzivni odgovor na trandolapril. Adrenergični blokatori se smeju kombinovati sa trandolaprilom samo pod pažljivim nadzorom lekara.

Diuretici koji štede kalijum (spironolakton, amilorid, triamteren) ili suplementi kalijuma mogu da povećaju rizik od hiperkalemije, naročito kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, dijabetes mellitusom i/ili disfunkcijom leve komore nakon infarkta miokarda. U randomizovanom, placebo kontrolisanom, uporednom ispitivanju

grupa TRACE (engl. TRAndolapril Cardiac Evaluation) kod pacijenata nakon akutnog infarkta miokarda sa rezidualnom sistolnom disfunkcijom leve komore, hiperkalemija je prijavljena kao neželjena reakcija u 5% (0,2% povezanost) ispitanika koji su primali trandolapril, odnosno 3% ispitanika (bez ikakve povezanosti) koji su dobijali placebo. U ovom ispitivanju 80% ispitanika je dobijalo diuretike (videti odeljak 4.4).

Trandolapril može da umanja gubitak kalijuma izazvan primenom tiazidnih diuretika.

Antagonisti angiotenzin II receptora, aliskiren

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primenom ACE inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih dejstava kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Pacijenti koji uzimaju istovremeno kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka hiperkalemije (videti odeljak 4.4).

Antidijabetici

Kao i sa svim ACE inhibitorima, istovremena primena antidijabetičkih lekova (insulin ili oralni hipoglikemici) može da prouzrokuje pojačavanje dejstva na snižavanje glukoze u krvi sa većim rizikom od hipoglikemije.

Litijum

Trandolapril može da umanja eliminaciju litijuma te treba pratiti nivo litijuma u serumu.

Ostalo

Anafilaktoidne reakcije na visokopropusne poliakrilonitrilne membrane koje se koriste u hemodijalizi zabeležene su kod pacijenata koji su lečeni ACE inhibitorima. Kao i sa drugim antihipertenzivima ove hemijske strukture, ovu kombinaciju treba izbegavati kada se ACE inhibitori propisuju pacijentima na dijalizi.

Kao što je slučaj i sa svim antihipertenzivnim lekovima, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL, uključujući i acetilsalicilnu kiselinu koja se primenjuje u većim dozama kao antiinflamatorni lek, npr. za lečenje bola) mogu da oslabe antihipertenzivno dejstvo trandolaprila. Treba pojačati praćenje krvnog pritiska kada se lekovi NSAIL grupe uvode ili obustavljaju kod pacijenata koji se leče trandolaprilom.

NSAIL-i, uključujući acetilsalicilnu kiselinu, osim ako se acetilsalicilna kiselina ne koristi u nižim dozama kao inhibitor agregacije trombocita, moraju se izbegavati sa ACE inhibitorima kod pacijenata sa insuficijencijom srca.

Hipotenzivna dejstva određenih inhalacionih anestetika mogu se pojačati ACE inhibitorima.

Alopurinol, citostatici ili imunosupresivni lekovi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid mogu da povećaju rizik od leukopenije, ako se koriste istovremeno sa ACE inhibitorima.

Antacidi mogu da prouzrokuju smanjenu bioraspoloživost ACE inhibitora.

Alkohol povećava rizik od hipotenzije.

Antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora može biti smanjeno simpatomimeticima – pacijente treba pažljivo pratiti.

Kao i sa svim antihipertenzivnim lekovima, kombinacija sa neurolepticima ili tricikličnim antidepressivima povećava rizik od ortostatske hipotenzije.

Nisu primećene kliničke interakcije kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore nakon infarkta miokarda kada je trandolapril bio istovremeno primenjen sa tromboliticima, acetilsalicilnom kiselinom, beta-adrenergičkim blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala, nitratima, antikoagulansima, diureticima ili digoksinom.

Nisu utvrđene klinički značajne interakcije između trandolaprila i cimetidina.

Zlato: U retkim slučajevima zabeležene su nitroidne reakcije (simptome uključuju crvenilo lica praćeno osećajem užarenosti/vrućine, mučnina, povraćanje i hipotenzija) kod pacijenata koji se istovremeno leče injekcijama zlata (natrijum-aurotiomalat) i ACE inhibitorima.

Inhibitori mTOR (mammalian target of Rapamycin, receptor za rapamicin kod sisara)

Pacijenti koji istovremeno primenjuju inhibitore mTOR (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) mogu imati povećan rizik od pojave angioedema (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se upotreba ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili odlučujući, međutim ne može se isključiti malo povećanje rizika. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alterantivne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, lečenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće prouzrokuje fetotoksičnost kod ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lobanje) i neonatalnu toksičnost (renalnu insuficijenciju, hipotenzija, hiperkalemiju) (videti odeljak 5.3). Ako je do izloženosti trandolaprilu došlo od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lobanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

Zbog toga što nema dostupnih podataka o upotrebi trandolaprila tokom dojenja, on se ne preporučuje i prednost se daje alternativnim terapijama kod kojih je bezbednosni profil tokom dojenja bolje utvrđen, naročito tokom dojenja novorođenčadi i prerano rođenih beba.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

S obzirom na farmakološka svojstva trandolaprila, ne očekuju se uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Međutim, kod nekih osoba, ACE inhibitori mogu da utiču na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, naročito na početku terapije, kada se na ovaj lek prelazi sa nekog drugog leka ili tokom istovremenog konzumiranja alkohola. Zbog toga se ne preporučuje upravljanje vozilima i rukovanje mašinama u roku od nekoliko sati nakon prve doze ili nakon kasnijih povećavanja doze.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća tabela prikazuje neželjena dejstva prijavljena u kliničkim ispitivanjima hipertenzije (n=2520) i nakon infarkta miokarda (n=876) kao i neželjena dejstva zabeležena tokom postmarketinškog praćenja leka.

Neželjena dejstva čija je povezanost sa primenom trandolaprila ocenjena kao barem moguća navedena su u tabeli unutar svakog sistema organa prema učestalosti pojavljivanja: često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) i nepoznato (neželjena dejstva nakon stavljanja leka u promet; učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe, neželjena dejstva su navedena prema ozbiljnosti, po opadajućem redosledu.

Klasa sistema organa	Učestalost			
	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		infekcije gornjeg respiratornog trakta	infekcije urinarnog sistema, bronhitis, faringitis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema			leukopenija, anemija, poremećaj trombocita, poremećaj leukocita	agranulocitoza, pancitopenija, smanjen broj trombocita
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost	
Endokrini poremećaji				hiperkalemija
Poremećaji metabolizma i ishrane			hiperglikemija, hiponatremija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hiperurikemija, giht, anoreksija, pojačan apetit, abnormalne vrednosti enzima	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica, smanjen libido	halucinacije, depresija, poremećaji sna, anksioznost,	

			agitacija, apatija	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, vrtoglavica	somnolencija	cerebrovaskularni događaj, sinkopa, mioklonus, parestezija, migrena, migrena bez aure, disgeuzija	tranzitorni ishemijski atak, cerebralno krvarenje, poremećaj ravnoteže
Poremećaji oka			blefaritis, edem konjunktive, oštećenje funkcije vida, poremećaj oka	
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica	Tinitus	
Kardiološki poremećaji		palpitacije	infarkt miokarda, ishemija miokarda, angina pectoris, srčana insuficijencija, ventrikularna tahikardija, tahikardija, bradikardija	atrioventrikularni blok, srčani arrest, aritmija,
Vaskularni poremećaji	hipotenzija*	naleti vrućine	hipertenzija, angiopatija, ortostatska hipotenzija, periferni vaskularni poremećaj, varikoziteti vena	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	zapaljenje gornjeg respiratornog trakta, zapašenost gornjeg respiratornog trakta	dispnea, epistaksa, zapaljenje farinksa, bol u grlu, produktivni kašalj, poremećaj disanja	bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji		mučnina, dijareja, gastrointestinalni bolovi, konstipacija, gastrointestinalni poremećaji	hematemeza, gastritis, bolovi u abdomenu, povraćanje, dispepsija, suva usta, flatulencija	ileus, pankreatitis

Hepatobilijarni poremećaji			hepatitis, hiperbilirubinemija	žutica, rezultati testova funkcije jetre van normalnih granica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip	angioedem, psorijaza, hiperhidroza, ekcem, akne, suva koža, poremećaj kože	alopecija, urtikarija, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		bol u leđima, mišićni spazmi, bol u ekstremitetima	artralgija, bol u kostima, osteoartritis	mialgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			bubrežna insuficijencija, azotemija, poliurija, polakiurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		erektilna disfunkcija		
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji			kongenitalni poremećaji arterija, ihtioza	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	opšte loše stanje, bol u grudima, periferni edem, utisak da se pacijent ne oseća dobro	edem, umor	pireksija
Ispitivanja				povećana vrednost kreatinina u krvi, povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi, povećana vrednost uree u krvi, povećana vrednost laktat dehidrogenaze u krvi, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane

				vrednosti alanin aminotransferaze povećane vrednosti enzima jetre, abnormalnosti u EKG, povećana vrednost transaminaza, snižena vrednost hemoglobina, snižena vrednost hematokrita
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			Povreda	

* Hipotenzija je česta kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore nakon infarkta miokarda, iz TRACE kliničkog ispitivanja (n=876). Međutim povremena je kod pacijenata iz kliničkih ispitivanja hipertenzije (n=2520).

Dole navedene neželjene reakcije prijavljene su sa nepoznatom učestalošću prilikom primene lekova iz grupe ACE inhibitora.

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	hemolitička anemija, eozinofilija i/ili povećanje ANA (antinuklearna antitela)
Poremećaji nervnog sistema	stanje konfuzije
Poremećaji oka	zamućen vid
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	sinusitis, rinitis, glositis
Gastrointestinalni poremećaji	intestinalni angioedem
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	multiformni eritem, psorijaziformni dermatitis

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi koji se očekuju sa ACE inhibitorima su ozbiljna hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, poremećaj elektrolita i otkazivanje bubrega. U slučaju predoziranja pacijent se mora pažljivo pratiti, poželjno bi bilo u zdravstvenoj ustanovi, a elektrolite i kreatinin u serumu često kontrolisati. Terapijski postupci će zavisiti od težine simptoma. U slučaju tek nedavnog predoziranja, potrebno je preduzeti mere za eliminaciju trandolaprila (npr. emeza, ispiranje želuca, primena apsorbenta i natrijum-sulfata).

Ukoliko nastupi simptomatska hipotenzija, pacijenta je potrebno staviti u položaj predviđen za stanje šoka i što pre započeti davanje fiziološkog rastvora ili drugih oblika plazma ekspandera. Može se razmotriti i davanje angiotenzina II. Bradikardiju ili teške vazo-vagalne reakcije treba lečiti atropinom. Potrebno je razmotriti ugradnju pejsmejкера. Nije poznato može li se trandolaprilat iz tela ukloniti hemodijalizom.

Lečenje

Kod predoziranja preporučuje se ispiranje želuca, praćenje krvnog pritiska i nadoknada volumena krvi u slučaju hipotenzije. Ne postoji specifični antidot za predoziranje trandolaprilom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori ACE, monokomponentni

ATC šifra: C09AA10

Kapsule trandolaprila sadrže prolek, trandolapril, nepeptidni ACE inhibitor sa karboksilnom grupom, ali bez sulfhidrilne grupe. Trandolapril se brzo resorbuje, a zatim nespecifično hidrolizuje u svoj aktivni metabolit, trandolaprilat, koji ima snažno i dugotrajno dejstvo.

Trandolaprilat se vezuje snažno, zasićenom vezom za ACE.

Primena trandolaprila izaziva smanjenje koncentracije angiotenzina II, aldosterona i atrijskog natriuretskog faktora te povećanje aktivnosti renina u plazmi i koncentracije angiotenzina I. Trandolapril na taj način utiče na sistem renin-angiotenzin-aldosteron koji ima značajnu ulogu u regulisanju volumena krvi i krvnog pritiska i zbog toga povoljno antihipertenzivno dejstvo.

Primena uobičajenih terapijskih doza trandolaprila kod hipertenzivnih pacijenata izaziva značajno smanjenje krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju. Antihipertenzivno dejstvo je vidljivo nakon sat vremena, sa maksimalnim dejstvom koje se javlja između 8 i 12 sati i traje najmanje 24 sata.

Svojstva trandolaprila mogu da objasne rezultate postignute u regresiji hipertrofije srca sa poboljšanjem dijastolne funkcije te poboljšanje arterijske komplijanse. Osim toga, smanjenje vaskularne hipertrofije je pokazano na životinjama.

Dva velika randomizovana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (engl. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (engl. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom receptora angiotenzina II.

Ispitivanje ONTARGET je bilo sprovedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećan rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge

ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II. Zbog toga se ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Ispitivanje ALTITUDE (engl. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo osmišljeno za ispitivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su oboje numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjene reakcije i ozbiljne neželjene reakcije od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su češće zabeleženi u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene trandolapril se veoma brzo resorbuje. Količina koja se resorbuje iznosi od 40 do 60% od primenjene doze i na nju ne utiče uzimanje hrane.

Maksimalna koncentracija trandolaprila u plazmi je zabeležena 30 minuta nakon primene. Trandolapril veoma brzo nestaje iz plazme sa poluvremenom eliminacije koji je manji od sat vremena.

Apsolutna bioraspoloživost trandolaprila nakon doze trandolaprila je oko 13%.

Distribucija i biotransformacija

Trandolapril se hidrolizuje u trandolaprilat, specifični ACE inhibitor. Količina nastalog trandolaprila ne menja se sa unosom hrane. Srednja vrednost maksimalne koncentracije trandolaprila u plazmi dostiže se nakon 3 do 8 sati.

Trandolaprilat se više od 80% vezuje za proteine u plazmi. To vezivanje je zasićeno sa velikim afinitetom za ACE. Veliki udeo trandolaprila u cirkulaciji se nezasićeno vezuje za albumin.

Nakon ponovljenih primena trandolaprila u obliku pojedinačne dnevne doze, stabilno stanje trandolaprila se prosečno dostiže za četiri dana i kod zdravih dobrovoljaca i kod mlađih i starijih pacijenata sa hipertenzijom. Efektivno poluvreme eliminacije trandolaprila je između 16 sati i 24 sata. Krajnje poluvreme eliminacije trandolaprila je između 47 i 98 sati, u zavisnosti od doze. Ta završna faza verovatno predstavlja kinetiku vezivanja/disocijacije trandolaprila/ACE kompleksa.

Eliminacija

Oko 10-15% primenjene doze trandolaprila se ekskretuje u obliku trandolaprila u urinu. Nakon oralne primene obeleženog leka kod ljudi, 33% radioaktivnosti nađeno je u urinu, a 66% u fecesu.

Renalni klirens trandolaprila je proporcionalan je klirensu kreatinina. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 30 mL/min ili manjim, koncentracije trandolaprila u plazmi su značajno povećane. Posle primene ponovljenih doza kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom stabilni nivoi se postižu u proseku za 4 dana nezavisno od stepena bubrežne insuficijencije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ne postoje dodatni, značajni pretklinički podaci osim onih koji su već navedeni u drugim delovima *Sažetka karakteristika leka*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Trandolapril PharmaS kapsule tvrde 0,5 mg i 2 mg

Pomoćne supstance:

laktoza, monohidrat;

skrob, kukuruzni;
natrijum-stearilfumarat.

Sastav kapsule:

gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172);
eritrozin (E 127);
titan-dioksid (E 171);
natrijum-laurilsulfat;
želatin.

Mastilo:

šelak glazura;
etanol, bezvodni;
izopropilalkohol;
butilalkohol;
propilenglikol;
rastvor amonijaka, koncentrovani;
gvožđe(III)-oksid, crni (E 172);
kalijum-hidroksid;
voda, prečišćena.

Trandolapril PharmaS kapsule tvrde 4 mg

Pomoćne supstance:

laktoza, monohidrat;
kukuruzni skrob;
natrijum-stearilfumarat.

Sastav kapsule:

gvožđe(III)-oksid, crni (E 172);
gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172);
eritrozin (E 127);
titan-dioksid (E 171);
natrijum-laurilsulfat;
želatin.

Mastilo:

šelak glazura;
etanol, bezvodni;
izopropilalkohol;
butilalkohol;
propilenglikol;
rastvor amonijaka, koncentrovani;
gvožđe(III)-oksid, crni (E 172);
kalijum-hidroksid;
voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVdC-Al blister koji sadrži 14 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 kapsula, tvrdih (ukupno 28 kapsula tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD

Viline vode bb, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole za lek Trandolapril PharmaS; 0,5 mg; 28 kapsula, tvrdih: 515-01-04476-16-001

Broj dozvole za lek Trandolapril PharmaS; 2 mg; 28 kapsula, tvrdih: 515-01-04477-16-001

Broj dozvole za lek Trandolapril PharmaS; 4 mg; 28 kapsula, tvrdih: 515-01-04478-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.05.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.08.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2017.