



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Trandolapril PharmaS, kapsula tvrda, 0,5 mg

Pakovanje: blister, 2 x 14 kapsula, tvrdih

Trandolapril PharmaS, kapsula tvrda, 2 mg

Pakovanje: blister, 2 x 14 kapsula, tvrdih

Trandolapril PharmaS, kapsula tvrda, 4 mg

Pakovanje: blister, 2 x 14 kapsula, tvrdih

Proizvođač: **PharmaS d.o.o. Beograd**

Adresa: **Slobodna zona Beograd, Viline vode bb, L-7, Beograd, Srbija**

Podnosilac

zahteva: **PharmaS d.o.o. Beograd**

Adresa: **Viline vode bb, Beograd, Srbija**

Broj rešenja: 515-01-4237-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 0,5mg; 28 kapsula, tvrdih
Broj rešenja: 515-01-4238-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 2mg; 28 kapsula, tvrdih
Broj rešenja: 515-01-4239-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 4mg; 28 kapsula, tvrdih



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

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

Jedna kapsula tvrda sadrži: 0,5 mg ili 2 mg ili 4 mg trandolaprila.

Pomoćna supstanca: laktoza.

Za ostale pomoćne supstance videti u delu 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 "05" 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 (udeo protoka ≤ 35 procenata), sa simptomima srčane insuficijencije ili bez njih i/ili sa preostalom 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.

Broj rešenja: 515-01-4237-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 0,5mg; 28 kapsula, tvrdih

Broj rešenja: 515-01-4238-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 2mg; 28 kapsula, tvrdih

Broj rešenja: 515-01-4239-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 4mg; 28 kapsula, tvrdih

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 duplirati postepeno 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.

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 tolerancije, kao što je simptomatska hipotenzija, ova forsirana titracija se može privremeno obustaviti.

U slučaju hipotenzije sve prateće hipotenzivne terapije kao što je terapija vazodilatorima, uključujući nitate i diuretike moraju se pažljivo proveriti i, ako je moguće, njihove doze smanjiti.

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

Starije osobe

Doza kod starijih pacijenata je ista kao ona koja se propisuje odraslima. Nema potrebe za smanjivanjem doze kod starijih pacijenata sa normalnim radom 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 stimulisanja reninsko-angiotenzinskog sistema (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 bubrega

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

Za pacijente sa ozbiljnim oštećenjem 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 polovina aktivnog dela, trandolaprilata, 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 jetre

Kod pacijenata sa ozbiljno umanjenom funkcijom 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 medicinskim nadzorom.

Deca

Lek trandolapril nije proučavan kod dece i zbog toga se ne preporučuje njegova upotreba u ovoj starosnoj grupi.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na trandolapril.
- Angioedem povezan sa primenom drugih ACE inhibitora u anamnezi.
- Nasledni/idiopatski angioneurotski edem.
- Drugo i treće tromesečje trudnoće (videti u delu 4.4 i 4.6).
- Laktacija.
- Upotreba kod dece.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

Procena funkcije bubrega

Evaluacija pacijenata treba da uključuje procenu funkcije bubrega pre otpočinjanja terapije i tokom terapije. Može se javiti proteinurija ako je prisutno oštećenje bubrega pre terapije ili ako su korišćene relativno visoke doze.

Poremećaj u radu bubrega

Pacijentima sa ozbiljnom insuficijencijom bubrega mogu biti potrebne smanjene doze trandolaprila, a funkciju njihovih bubrega treba pažljivo pratiti. Kod većine pacijenata funkcija bubrega se neće izmeniti. Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, kongestivnom insuficijencijom srca ili unilateralnom ili bilateralnom stenozom renalne arterije na jedinom bubregu kao i nakon transplantacije bubrega, postoji rizik od smanjenja funkcije bubrega. Ako se rano prepozna, ovo smanjenje funkcije bubrega je reverzibilno nakon prekida terapije.

Broj rešenja: 515-01-4237-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 0,5mg; 28 kapsula, tvrdih
Broj rešenja: 515-01-4238-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 2mg; 28 kapsula, tvrdih
Broj rešenja: 515-01-4239-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 4mg; 28 kapsula, tvrdih

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata, bez vidljivog ranije postojećeg oboljenja bubrega, mogu se javiti manja i obično prolazna povećanja azota iz uree u krvi i kreatinina u serumu kada se trandolapril daje istovremeno sa diureticima. Možda će biti neophodno smanjenje doze trandolaprila i/ili obustava primene diuretika. Osim toga, kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, treba uzeti u obzir rizik od hiperkalemije i treba redovno pratiti nivo elektrolita .

Poremećaj u radu jetre

Pošto je trandolapril prolek koji se u svoj aktivni oblik metaboliše u jetri, poseban je oprez i pažljivo praćenje kod pacijenata sa poremećajem u radu 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 kod kojih postoji pad volumena ili soli usled dugotrajne terapije diureticima, ograničenog unosa soli, dijalize, dijareje ili povraćanja. Zbog toga kod ovih pacijenata treba prekinuti terapiju diureticima i korigovati pad volumena i/ili soli pre otpočinjanja terapije trandolaprilom.

Ako se pojavi simptomatska hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i, ako je neophodno, dati mu intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Intravenski atropin može biti neophodan ako postoji prateća bradikardija. Terapija trandolaprilom se obično može nastaviti nakon obnavljanja efektivnog volumena krvi i krvnog pritiska.

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.

Agranulocitoza i depresija koštane srži

Agranulocitoza i depresija koštane srži retko su bile primećene kod pacijenata koji su dobijali ACE inhibitore. One su bile češće kod pacijenata sa insuficijencijom 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 umanjenom funkcijom bubrega i istovremenom terapijom, pre svega kortikosteroidima i antimetabolitima.

Hiperkalemija

Kod hipertenzivnih pacijenata veoma retko je primećen povećan nivo kalijuma u serumu. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, diuretike koji čuvaju kalijum, istovremenu upotrebu lekova za lečenje hipokalemije, dijabetes melitus i/ili disfunkciju leve komore nakon infarkta miokarda.

Angioedem

Retko, ACE inhibitori (kao što je trandolapril) mogu da prouzrokuju angioedem koji uključuje oticanje lica, ekstremiteta, jezika, glotisa i/ili larinksa. Pacijenti kod kojih se javi angioneurotski edem 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.

Treba biti obazriv kod pacijenata sa istorijom idiopatskog angioneurotskog edema, a trandolapril je kontraindikovano ako je angioneurotski edem bio neželjena reakcija na ACE inhibitore (videti u delu 4.3).

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).

Kašalj

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

Nasledni poremećaji

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze i glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

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 alternativne 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 (vidi u delu 4.3 i 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije lekova

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 čuvaju kalijum (spironolakton, amilorid, triamteren) ili preparati za nadoknadu kalijuma mogu da povećaju rizik od hiperkalemije, naročito kod insuficijencije bubrega. Trandolapril može da umani gubitak kalijuma izazvan primenom tiazidnih diuretika. Ako je indikovana istovremena primena ovih lekova, treba ih oprezno davati i redovno pratiti nivo kalijuma u serumu.

Broj rešenja: 515-01-4237-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 0,5mg; 28 kapsula, tvrdih

Broj rešenja: 515-01-4238-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 2mg; 28 kapsula, tvrdih

Broj rešenja: 515-01-4239-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 4mg; 28 kapsula, tvrdih

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. Zbog toga, nivo glukoze u krvi treba pažljivo pratiti kod dijabetičara koji se leče hipoglikemikom i trandolaprilom, naročito prilikom uvođenja ili povećavanja doze ACE inhibitora, ili kod pacijenata sa umanjenom funkcijom bubrega.

Kombinacije koje zahtevaju oprez

Kod nekih pacijenata koji već dobijaju terapiju diureticima, naročito ako je ova terapija nedavno započeta, pad krvnog pritiska prilikom otpočinjanja terapije trandolaprilom može biti veliki. Rizik od simptomatske hipotenzije se može smanjiti ukidanjem diuretika nekoliko dana pre otpočinjanja terapije trandolaprilom. Ako je neophodno da se terapija diureticima nastavi, pacijenta treba pratiti, najmanje nakon početne primene trandolaprila.

Kao i sa svim antihipertenzivnim lekovima, kombinacija sa neurolepticima ili tricikličnim antidepresivima povećava rizik od ortostatske hipotenzije. Trandolapril može da umanjí eliminaciju litijuma te treba pratiti nivo litijuma u serumu.

Anafilaktoidne reakcije na visokopropusne poliakrilonitril 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.

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.

Kao što je slučaj i sa svim antihipertenzivnim lekovima, lekovi NSAIL grupe 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. Aditivno dejstvo na povećanje nivoa kalijuma u serumu zabeleženo je kada su lekovi NSAIL grupe i ACE inhibitori korišćeni istovremeno, dok funkcija bubrega može biti umanjena.

Antacidi mogu da prouzrokuju smanjenu bioraspoloživost ACE inhibitora.

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

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

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Ne preporučuje se upotreba ACE inhibitora tokom prvog tromesečja trudnoće (vidi u delu 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg tromesečja trudnoće (vidi u delu 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromesečja 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 alternativne 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 su toksična dejstva na fetus (oslabljena renalna funkcija, oligohidramnios, usporena osifikacija lobanje) i na novorođenčad (renalna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) rezultat izloženosti terapiji ACE inhibitorima u drugom i trećem tromesečju. Ako je do izloženosti trandalaprilu došlo od drugog tromesečja trudnoće, renalnu funkciju i okoštavanje lobanje treba proveriti ultrazvukom. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti u delu 5.3).

Dojenje

Zbog toga što nema dostupnih podataka o upotrebi trandalaprila 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 na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

S obzirom na farmakološka svojstva trandalaprila, ne očekuju se uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama. Međutim, kod nekih osoba, ACE inhibitori mogu da utiču na sposobnost upravljanja motornim vozilom 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 motornim vozilom i rukovanje mašinama u roku od nekoliko sati nakon prve doze ili nakon kasnijih povećavanja doze.

4.8. Neželjena dejstva

Reakcije tokom kliničkih istraživanja

Hipertenzija

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena u kliničkim istraživanjima hipertenzije sa trandolaprilom. U okviru svakog sistema organa neželjene reakcije su raspoređene u kolone prema učestalosti: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$).

Neželjene reakcije zabeležene u dugotrajnim istraživanjima hipertenzije sa trandolaprilom (n=1049) sa učestalošću koja je veća ili jednaka od 0,5%

Sistem organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja vrtoglavica	često (2,3%) često (1,7%)
Kardiološki poremećaji	palpitacije	povremeno (0,7%)
Vaskularni poremećaji	hipotenzija	povremeno (0,5%)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	često (3,9%)
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina	povremeno (0,5%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	povremeno (0,5%)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka	astenija osećanje slabosti	često (2,1%) povremeno (0,5%)

Nakon infarkta miokarda

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena u kliničkim istraživanjima nakon infarkta miokarda sa trandolaprilom. U okviru svakog sistema organa neželjene reakcije su raspoređene u kolone prema učestalosti: često ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), povremeno ($> 1/1000$, $\leq 1/100$).

Neželjene reakcije zabeležene sa trandolaprilom kod pacijenata nakon infarkta miokarda u studiji TRACE (n=876) sa učestalošću koja je veća ili jednaka od 0,5%

Sistem organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica	često (1,9%)
Kardiološki poremećaji	srčana insuficijencija	povremeno (0,8%)
Vaskularni poremećaji	hipotenzija	često (2,1%)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	često (3,9%)
Laboratorijska ispitivanja	povećan kreatinin	povremeno (0,6%)

Osim ovih, druga značajna neželjena dejstva prijavljena u kliničkim istraživanjima i praćenju nakon pojave leka na tržištu sa trandolaprilom kao i ona koja su zabeležena sa drugim ACE inhibitorima su sledeća:

Infekcije i infestacije:

Zabeležene su infekcije gornjeg respiratornog trakta kod upotrebe trandolaprila.

Poremećaji u krvi i limfnom sistemu:

Tokom primene trandolaprila zabeleženi su slučajevi anemije.

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Tokom primene trandolaprila zabeleženi su slučajevi hiperurikemije.

Psihijatrijski poremećaji:

Zabeleženi su nesanica, smanjen libido, depresija i poremećaji sna tokom primene trandolaprila.

Poremećaji nervnog sistema:

Zabeleženi su prolazni ishemički napadi, pospanost, sinkopa, mioklonus, migrena i poremećaj čula ukusa tokom upotrebe trandolaprila. Tokom primene ACE inhibitora zabeleženi su i slučajevi pojave konfuzije.

Poremećaji čula vida:

Tokom primene trandolaprila zabeleženi su slučajevi poremećaja vida. Tokom primene ACE inhibitora zabeležena je pojava zamućenog vida.

Poremećaji čula sluha i centra za ravnotežu:

Tokom primene trandolaprila zabeleženi su slučajevi vertiga i tinitusa.

Kardiološki poremećaji:

Tahikardija, aritmije, angina pectoris i infarkt miokarda su bili zabeleženi u vezi sa hipotenzijom tokom upotrebe trandolaprila. Atrioventrikularna blokada i srčani zastoje su takođe prijavljeno sa trandolaprilom u izveštajima nakon pojave leka na tržištu.

Vaskularni poremećaji:

Cerebralna hemoragija, nastupi vrućine i periferni vaskularni poremećaj zabeleženi su tokom primene trandolaprila.

Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji:

Zapaljenje gornjeg respiratornog trakta, zapuštenost gornjeg respiratornog trakta, epistaksa, zapaljenje farinksa, bronhospazam, dispneja i bronhitis su bili zabeleženi tokom primene trandolaprila. Sinuzitis, rinitis i glositis su bili zabeleženi, ali retko u vezi sa terapijom ACE inhibitorom.

Gastrointestinalni poremećaji:

Povraćanje, bol u abdomenu, dijareja, opstipacija, suva usta, dispepsija, ileus i gastrointestinalni bolovi su prijavljeni tokom primene trandolaprila. Prijavljen je i pankreatitis u izveštajima nakon pojave leka na tržištu sa trandolaprilom. Intestinalni angioedem je takođe bio prijavljen kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima.

Hepatobilijarni poremećaji:

Bilo je izveštaja o pojedinačnim slučajevima pojave holestatske žutice i hepatitisa u vezi sa primenom trandolaprila.

Poremećaji kože i supkutanog tkiva:

Zabeležene su alergijske reakcije preosetljivosti kao što su pruritus i osip. Urtikarija, erythema multiforme, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, promene na koži slične psorijazi i alopecija, koje mogu biti praćene visokom temperaturom, mijalgijom, artralgijom, eozinofilijom i/ili povećanjem ANA (antinuklearnih antitela) povremeno su bili zabeleženi sa terapijom ACE inhibitorima. Alopecija i hiperhidroza su takođe prijavljeni sa trandolaprilom u izveštajima nakon pojave leka na tržištu.

U veoma retkim slučajevima javio se angioedem. Ako se javi laringalni stridor ili angioedem lica, jezika ili glotisa, lečenje trandolaprilom se mora obustaviti i odmah uvesti odgovarajuću terapiju.

Poremećaji na muskulaturi, skeletu i vezivnom tkivu:

Bol u leđima, mišićni spazmi i bol u ekstremitetima zabeleženi su tokom primene trandolaprila.

Poremećaji u funkciji bubrega i urinarnog trakta:

Polakiurija, pogoršanje funkcije bubrega i akutno otkazivanje bubrega prijavljeni su tokom primene trandolaprila.

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki:

Tokom primene trandolaprila prijavljeni su slučajevi erektilne disfunkcije.

Opšti poremećaji i stanje na mestu primene:

Bol u grudima, periferni edem, utisak da se pacijent ne oseća dobro i zamor zabeleženi su tokom primene trandolaprila.

Laboratorijska ispitivanja:

Reverzibilni porast (nakon prekida terapije) uree u krvi i kreatinina u plazmi može da dovede, naročito u slučaju insuficijencije bubrega, do prisustva ozbiljne insuficijencije srca ili renovaskularne hipertenzije. Pad hemoglobina, hematokrita, trombocita i broja belih krvnih zrnaca te povećanje alkalne fosfataze i laktat dehidrogenaze prijavljeno je prilikom upotrebe trandolaprila. Takođe su prijavljeni pojedinačni slučajevi agranulocitoze ili pancitopenije kao i povećan nivo bilirubina u serumu prilikom upotrebe trandolaprila.

Hemolitička anemija je prijavljena kod nekih pacijenata sa urođenim deficitom vezanim za G-6 PDH (glukozo-6-fosfat dehidrogenaza) tokom lečenja ACE inhibitorima. Leukopenija i povišeni enzimi jetre (uključujući SGOT i SGPT) su takođe prijavljeni u izveštajima nakon pojave leka na tržištu.

4.9. Predoziranje

Simptomi koji se očekuju sa ACE inhibitorima su ozbiljna hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, poremećaj elektrolita i otkazivanje bubrega. U slučaju predoziranja, kada je lek nedavno unet, treba razmotriti pražnjenje sadržaja želuca. Treba pratiti krvni pritisak i ako se razvije hipotenzija, treba nadoknaditi volumen.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakološki podaci

Farmakoterapijska

grupa: Inhibitori ACE,
monokomponentni

ATC kod: C09AA10

Broj rešenja: 515-01-4237-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 0,5mg; 28 kapsula, tvrdih
Broj rešenja: 515-01-4238-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 2mg; 28 kapsula, tvrdih
Broj rešenja: 515-01-4239-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 4mg; 28 kapsula, tvrdih

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 snažnom, zasićenom vezom za ACE.

Primena trandolaprila izaziva smanjenje koncentracije angiotenzina II, aldosterona i atrijalnog natriuretskog faktora te povećanjem 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 dijasolne funkcije te poboljšanje arterijske komplijanse. Osim toga, smanjenje vaskularne hipertrofije je pokazano na životinjama.

5.2. Farmakokinetički podaci

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 poluživotom koji je manji od sat vremena.

Trandolapril se hidrolizuje u trandolaprilat, specifični ACE inhibitor. Količina nastalog trandolaprilata ne menja se sa unosom hrane. Srednja vrednost maksimalne koncentracije trandolaprilata u plazmi dostiže se nakon 3 do 8 sati. Apsolutna bioraspoloživost trandolaprilata nakon doze trandolaprila je oko 13%.

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

Nakon ponovljenih primena trandolaprila u obliku pojedinačne dnevne doze, stabilno stanje trandolaprilata se prosečno dostiže za četiri dana i kod zdravih dobrovoljaca i kod mlađih i starijih pacijenata sa hipertenzijom. Efektivan poluživot trandolaprilata je između 15 sati i 23 sata. Krajnje poluvreme eliminacije trandolaprilata je između 47 i 98 sati, u zavisnosti od doze. Ta završna faza verovatno predstavlja kinetiku vezivanja/odvajanja trandolaprilata/ACE kompleksa.

Oko 9-14% primenjene doze trandolaprila se izlučuje u obliku trandolaprilata u urinu. Zanimljiva količina trandolaprila se izlučuje u nepromenjenom obliku u urinu (<0,5%). Nakon oralne primene obeleženog leka kod ljudi, 33% radioaktivnosti nadjeno je u urinu, a 66% u fecesu.

Renalni klirens trandolaprilata varira od 0,15 do 4 litara na sat, u zavisnosti od doze.

Posebne populacije pacijenata

Pedijatrijski pacijenti: Farmakokinetika trandolaprila nije proučavana kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Gerijatrijski pacijenti i pol: Farmakokinetika trandolaprila je istraživana kod starijih osoba (preko 65 godina) i kod oba pola. Koncentracija trandolaprila u plazmi je povećana kod starijih hipertenzivnih pacijenata, ali su koncentracija trandolaprilata u plazmi i inhibicija aktivnosti ACE slične i kod starijih i kod mlađih hipertenzivnih pacijenata. Farmakokinetika trandolaprila i trandolaprilata i inhibicija aktivnosti ACE slične su i kod muških i kod ženskih starijih hipertenzivnih pacijenata.

Rasa: Farmakokinetičke razlike nisu istraživane kod različitih rasa.

Insuficijencija bubrega: U poređenju sa normalnim ispitanicima, koncentracija trandolaprila i trandolaprilata u plazmi bile su približno dva puta veće, a renalni klirens je smanjen za oko 85% kod pacijenata sa klirensom kreatinina ispod 30 ml/min i kod pacijenata na hemodijalizi. Preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrega.

Insuficijencija jetre: Nakon oralne primene kod pacijenata sa blagom do umerenom alkoholnom cirozom jetre koncentracija trandolaprila u plazmi bila je devet puta, a trandolaprilata dva puta veća nego kod normalnih ispitanika, ali nije bilo uticaja na inhibiciju aktivnosti ACE. Treba razmotriti nižu dozu kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Studije reproduktivne toksičnosti pokazuju efekat na razvoj bubrega kod okota pacova, sa rastućom incidencom dilatacije bubrežne karlice pri dozama od 10mg/kg/dan i višim. Na studijama toksičnosti kod zečeva toksičnost kod majki i toksičnost kod fetusa je primećena pri dozama od 0,2 mg/kg i višim odnosno pri dozama od 0,8 mg/kg, ali ne i teratogenost. Kod majmuna, toksičnost kod majki [tj. dijareja, povraćanje, smanjenje telesne težine i uzimanja hrane] je primećena pri dozama od 5 mg/kg i višim, kao i povećanje abortusa pri 125 mg/kg i višim. Bezbednosna granica za prijavljena neželjena dejstva je nepoznata, zbog toga rizik za ljude ne može biti isključen.

Preklinički podaci su otkrili da ne postoji poseban rizik za ljude vezano za kercinogenost i mutagenost.

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; izopropil alkohol; butil alkohol; propilen glikol; rastvor amonijaka, koncentrovani; gvožđe(III)-oksid, crni (E 172); kalijum-hidroksid; voda prečišćena.

Broj rešenja: 515-01-4237-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 0,5mg; 28 kapsula, tvrdih

Broj rešenja: 515-01-4238-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 2mg; 28 kapsula, tvrdih

Broj rešenja: 515-01-4239-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 4mg; 28 kapsula, tvrdih

Trandolapril PharmaS kapsule tvrde 4 mg

Pomoćne supstance: laktoza, monohidrat; kukuruzni škrob; 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; izopropil alkohol; butil alkohol; propilen glikol; 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 upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Pakovanje:

28 (2x14) kapsula, tvrdih po 0,5 mg u PVC/PE/PVdC-Al blisteru, u složivoj kartonskoj kutiji.

28 (2x14) kapsula, tvrdih po 2 mg u PVC/PE/PVdC-Al blisteru, u složivoj kartonskoj kutiji.

28 (2x14) kapsula, tvrdih po 4 mg u PVC/PE/PVdC-Al blisteru, u složivoj kartonskoj kutiji.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima Republike Srbije.

7. NOSILAC DOZVOLE

PharmaS d.o.o. Beograd, Viline vode bb, Beograd, Srbija.

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj rešenja za lek Trandolapril PharmaS; 0,5mg; 28 kapsula, tvrdih: 515-01-4237-11-001

Broj rešenja za lek Trandolapril PharmaS; 2mg; 28 kapsula, tvrdih: 515-01-4238-11-001

Broj rešenja za lek Trandolapril PharmaS; 4mg; 28 kapsula, tvrdih: 515-01-4239-11-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum rešenja za lek Trandolapril PharmaS; 0,5mg; 28 kapsula, tvrdih: 15.05.2012.

Datum rešenja za lek Trandolapril PharmaS; 2mg; 28 kapsula, tvrdih: 15.05.2012.

Datum rešenja za lek Trandolapril PharmaS; 4mg; 28 kapsula, tvrdih: 15.05.2012.

Broj rešenja: 515-01-4237-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 0,5mg; 28 kapsula, tvrdih

Broj rešenja: 515-01-4238-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 2mg; 28 kapsula, tvrdih

Broj rešenja: 515-01-4239-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 4mg; 28 kapsula, tvrdih



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2012

Broj rešenja: 515-01-4237-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 0,5mg; 28 kapsula, tvrdih
Broj rešenja: 515-01-4238-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 2mg; 28 kapsula, tvrdih
Broj rešenja: 515-01-4239-11-001 od 15.05.2012. za lek Trandolapril PharmaS; 4mg; 28 kapsula, tvrdih
