

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trandolapril-ratiopharm 2 mg
Trandolapril-ratiopharm 4 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 2 mg trandolaprilu.
Každá kapsula obsahuje 4 mg trandolaprilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Trandolapril-ratiopharm 2 mg:
Každá tableta obsahuje 24 mg monohydrátu laktózy a 1,26 mg oranžovej žlte (E110).

Trandolapril-ratiopharm 4 mg:
Každá tableta obsahuje 24 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

2 mg: svetločervená kapsula veľkosti 2 obsahujúca biely prášok
4 mg: oranžová kapsula veľkosti 2 obsahujúca biely prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Mierna až stredne závažná hypertenzia.
- Porucha funkcie ľavej komory po infarkte myokardu.
Trandolapril preukázal zlepšenie prežívania po infarkte myokardu u pacientov s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia $\leq 35\%$) s príznakmi srdcového zlyhania alebo dokonca aj bez nich a/ s reziduálnou ischémiou, ako aj bez nej.
Dlhodobá liečba trandolaprilom významne znižuje celkovú mortalitu, najmä kardiovaskulárnu. Dochádza k významnému poklesu rizika náhlejš smrti a výskytu závažného alebo rezistentného srdcového zlyhania.
- Symptomatická liečba kongestívneho zlyhania srdca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kapsuly Trandolapril-ratiopharm nie sú určené na úvodnú alebo titračnú fázu liečby a ani pre pacientov, ktorí majú závažné obličkové alebo pečenevé problémy. Kapsuly Trandolapril-ratiopharm sa majú používať len po titračnej fáze, a to u pacientov s dobre stanovenou udržiavacou dávkou 2 mg alebo 4 mg trandolaprilu.

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek a pečene, bez kongestívneho zlyhania srdca
Odporúčaná úvodná denná dávka v prípade hypertenzie:

0,5 mg trandolaprilu jedenkrát denne. Táto dávka sa môže po 2 až 4 týždňoch zdvojnásobiť v závislosti od odpovede pacienta, ale maximálna dávka môže byť 4 mg jedenkrát denne. Zvyčajná udržiavacia dávka je 1–2 mg jedenkrát denne. Ak odpoveď pacienta na dávku 4 mg nie je dostatočná, musí sa zvážiť kombinovaná liečba.

Pacienti s poruchou funkcie ľavej komory po infarkte myokardu

U pacientov po infarkte myokardu sa môže liečba začať až na tretí deň dennou dávkou 0,5 mg trandolaprilu. Dávka sa postupne zvyšuje až po maximálnu dennú dávku 4 mg jedenkrát denne.

Ak sa objavia príznaky neznašanlivosti, ako napríklad symptomatická hypotenzia, zvyšovanie dávky sa môže dočasne pozastaviť.

V prípade hypotenzie treba starostlivo sledovať všetku terapiu spôsobujúcu hypotenziu (napr.: vazodilatancia vrátane nitrátov a diuretiká) a podľa potreby treba dávkovanie týchto liekov znížiť.

Dávku trandolaprilu treba znížiť len v prípade, že predchádzajúce opatrenia nie sú dostatočne účinné alebo sa nedajú uskutočniť.

Kongestívne zlyhanie srdca

V úvodnej fáze sa podáva nízka dávka, a to najmä pacientom s normálnym alebo nízkym tlakom krvi. Liečba sa začína podaním 0,5 mg kapsuly pri monitorovaní tlaku krvi. Dávka sa postupne zvyšuje na 1 – 2 mg, maximálne na 4 mg jedenkrát denne.

Dlhodobá liečba má za cieľ dosiahnuť podávanie dávky 4 mg jedenkrát denne, a to v priebehu len niekoľkých týždňov.

V prípade hypotenzie sa musí podporná antihypertenzívna liečba prehodnotiť a podľa možnosti sa má dávka týchto liekov znížiť.

Dospelí s predchádzajúcou diuretickou liečbou

- Diuretickú liečbu sa odporúča ukončiť minimálne 3 dni pred začiatkom liečby trandolaprilom.
- Liečba sa začína dávkou 0,5 mg trandolaprilu jedenkrát denne, ktorá sa môže neskôr zvýšiť v závislosti od klinickej odpovede pacienta.

Ak je to nevyhnutné, môže liečba diuretikami pokračovať neskôr. Pacient musí byť monitorovaný.

Dospelí s poruchou funkcie obličiek

- U pacientov s klírensom kreatinínu medzi 10 – 30 ml/min je vhodnou začiatočnou dávkou 0,5 mg trandolaprilu jedenkrát denne. Ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť na 1 mg jedenkrát denne.
- Pacientom s klírensom kreatinínu ≤ 10 ml/min a dialyzovaným pacientom sa podáva dávka 0,5 mg trandolaprilu jedenkrát denne. Týmto pacientom sa musia pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka a kreatinínu.

Dospelí s poruchou funkcie pečene

Liečba sa začína dávkou 0,5 mg trandolaprilu a zvyšuje sa podľa individuálnej odpovede pacienta. Maximálna denná dávka 2 mg sa nesmie prekročiť.

Starší pacienti

U starších pacientov s normálnou funkciou pečene a obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Ak niektorí pacienti citlivo reagujú na ACE inhibítory, odporúča sa začať nízkou dávkou a na začiatku liečby monitorovať tlak krvi a funkciu obličiek.

Mimoriadna pozornosť sa musí venovať starším pacientom, ktorí ako podpornú liečbu užívajú diuretiká, trpia srdcovým zlyhaním alebo zlyhaním pečene alebo obličiek. Dávka sa zvyšuje v závislosti od reakcie tlaku krvi.

Spôsob podávania

Keďže sa nezaznamenali žiadne interakcie medzi trandolaprilom a jedlom, môže sa podávať pred jedlom, počas jedla alebo po jedle.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, na ktoréhoľvek iné ACE inhibítory alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Anamnéza precitlivosti vrátane angioedému spojená s podaním ACE inhibítora.
- Hereditárny/idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie Trandolaprilu-ratiopharm s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežné použitie s liečbou sakubitriľom/valsartanom. Trandolapril sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriľu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Trandolapril by sa nemal používať u pacientov s aortálnou stenózou a obštrukciou.

Symptomatická hypotenzia

U pacientov s nekomplikovanou hypertenziou, bola pozorovaná symptomatická hypotenzia zriedkavo po úvodnej dávke trandolaprilu, ako aj po zvýšení dávky trandolaprilu. Výskyt je viac pravdepodobný u pacientov, ktorí mali znížené hladiny solí po dlhodobej liečbe diuretikami, po diéte s obmedzením solí, dialýze, hnačke alebo vracaní. Pri týchto pacientoch má byť diuretická liečba zastavená a hladiny a/ alebo uvoľňovanie solí má byť upravené ešte pred začiatkom liečby trandolaprilom.

Podobné úvahy sa môžu vzťahovať na pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Neutropénia, agranulocytóza a útlm kostnej drene

Neutropénia, agranulocytóza a útlm kostnej drene boli zaznamenané u pacientov liečených ACE inhibítormi. Tieto reakcie sú častejšie u pacientov s poruchou funkcie obličiek, a to najmä tých s kolagenózou. Avšak u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením (napr. lupus erythematosus a sklerodermia) sa musí zväžiť pravidelné monitorovanie počtu bielych krviniek a hladiny bielkovín v moči, a to najmä v súvislosti s poruchou funkcie obličiek a súbežnej liečby, najmä s kortikosteroidmi a antimetabolitmi a/alebo u pacientov s dedičným sklonom k leukopénii.

Neutropénia je reverzibilná po ukončení liečby. Najlepší spôsob, ako predísť tomuto nebezpečenstvu je striktné dodržiavať odporúčané dávkovanie. Ak je liečba ACE inhibítormi pri týchto rizikových pacientoch nevyhnutná, treba starostlivo zväžiť výhody a riziká takejto liečby.

Hypersenzitivita/angioedém

Trandolapril môže spôsobiť angioedém, ktorý zahŕňa opuch tváre, končatín, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana. Bolo preukázané, že užívanie ACE inhibítorov spôsobuje vyššie percento angioedému u pacientov s tmavou farbou pleti ako u pacientov s inou farbou pleti. Črevný angioedém bol tiež hlásený u pacientov liečených ACE inhibítormi.

Má sa zväžiť užívanie trandolaprilu u pacientov, ktorí sa sťažovali na bolesti brucha (s nevoľnosťou alebo vracaním alebo bez nich).

U pacientov trpiacich angioneuropatickým edémom sa okamžite má prerušiť liečba a majú byť sledovaní až do vymiznutia opuchu.

Angioedém tváre zvyčajne vymizne spontánne. Opuchy zahŕňajúce nielen tvár, ale aj hlasivky, môžu byť život ohrozujúce vzhľadom na riziko obštrukcie dýchacích ciest.

Angioedém prítomný na jazyku, hlasivkách alebo hrtane vyžaduje okamžité subkutánne podanie 0,3-0,5 ml roztoku adrenalinu (1: 1000), spolu s inými terapeutickými opatreniami podľa potreby. Opatrnosť je potrebná u pacientov s anamnézou idiopatického angioedému, a trandolapril je kontraindikovaný ak angioneurotický edém bol nežiaduca reakcia na ACE inhibítory (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie ACE inhibítorov so sakubitriplom/valsartanom je kontraindikované pre zvýšené riziko angioedému. Liečba sakubitriplom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke trandolaprilu. Liečba trandolaprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítor, je potrebná opatrnosť.

Pacienti s renovaskulárnou hypertenziou

ACE inhibítory sa môžu používať do času, kedy bude vykonaná kuratívna liečba renovaskulárnej hypertenzie, alebo ak sa nedá takáto procedúra vykonať. Riziko ťažkej arteriálnej hypotenzie a renálnej insuficiencie sa zvyšuje u pacientov s predchádzajúcou jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie, liečených ACE inhibítormi. Ďalej môžu riziko zvýšiť diuretiká. Zhoršenie funkcie obličiek sa môže objaviť len malými zmenami hladín sérového kreatinínu, a to aj u pacientov s jednostrannou stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov sa má liečba začať v nemocnici pod prísny lekársky dohľad, malými dávkami a starostlivými úpravami dávkovania. Diuretická liečba má byť prerušená a počas prvých týždňov liečby by mala byť monitorovaná funkcia obličiek a hladín draslíka v sére.

Všeobecne

U niektorých pacientov, ktorí už dostávajú diuretickú liečbu, najmä ak táto liečba bola zavedená v poslednej dobe, môže byť pri začatí liečby trandolaprilom zaznamenaný nadmerný pokles krvného tlaku.

Porucha funkcie pečene

Osobitná opatrnosť a starostlivé sledovanie by malo byť u pacientov s poruchou funkcie pečene, pretože trandolapril je prodrug a metabolizácia na jeho aktívne metabolity prebieha v pečeni. Sérové koncentrácie trandolaprilu sú zvýšené a liečba sa má začať dávkou 0,5 mg, ktorá sa upravuje v závislosti od reakcie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min, môže byť potrebné znížiť dávku trandolaprilu a je potrebné starostlivo sledovať ich obličkové funkcie.

Riziko zhoršenia funkcie obličiek je u pacientov s renálnou insuficienciou, kongestívneho srdcového zlyhania alebo jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie, pri chýbajúcej jednej obličke, ako aj po transplantácii obličiek. Ak sa trandolapril podáva súbežne s diuretikom, môže sa u niektorých hypertonikov bez zjavného už existujúceho ochorenia obličiek zvyšovať hladina močoviny v krvi a kreatinínu v sére. Môže sa vyvinúť proteinúria.

Má sa zvážiť riziko hyperkaliémie a stav elektrolytov má byť pravidelné kontrolovaný u pacientov s renálnou insuficienciou.

Hladiny draslíka v sére

Zvýšenie hladiny draslíka v sére bolo pozorované u pacientov s hypertenziou (pozri tiež časť „Interakcie s inými liekmi a iné interakcie“).

Hyperkaliémia sa môže objaviť počas liečby ACE inhibítorom. Medzi rizikové faktory pre rozvoj

hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, kálium šetriace diuretiká a súbežne používanie liekov na hypokaliémiu, hypoaldosteronizmus, diabetes mellitus a/alebo dysfunkciu ľavej komory po infarkte myokardu.

ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká alebo u pacientov užívajúcich iné liečivá súvisiace so zvýšením hladiny draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu.

Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí dostávajú ACE inhibítory, a má sa sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5). Pokiaľ je súbežné užívanie vyššie uvedených liekov považované za vhodné, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Pediatrické použitie

Bezpečnosť a účinnosť trandolaprilu u detí nebola skúmaná.

Starší pacienti

Farmakokinetická štúdia s trandolaprilom u pacientov vo veku nad 65 rokov s hypertenziou a funkciou obličiek zodpovedajúcou danému veku ukázala, že úprava dávkovania nie je potrebná.

Keďže niektorí starší pacienti môžu byť mimoriadne citliví na liečbu ACE inhibítormi, je vhodnejšie začať s podávaním nízkych dávok a sledovať reakcie krvného tlaku a funkcie obličiek.

Gravidita

ACE inhibítory sa nesmú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ sa liečba ACE inhibítormi nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu majú byť prevedené na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu so stanoveným bezpečnostným profilom užívania počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečbu ACE inhibítormi treba ihneď ukončiť a, ak je to vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti „Kontraindikácie“ a „Fertilita, gravidita a laktácia“).

Dojčenie

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa užívania trandolaprilu počas dojčenia, jeho užívanie sa neodporúča. Počas dojčenia je vhodnejšia alternatívna liečba s overeným bezpečnostným profilom, a to najmä pri dojčení novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Kašeľ

Počas liečby ACE inhibítormi sa môže vyskytnúť suchý a neproduktívny kašeľ, ktorý ustúpi po vysadení liečby.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Riziko hypotenzie a/alebo renálneho zlyhania

Zistila sa nadmerná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón, najčastejšie vtedy, keď je znížená rovnováha vody a solí (neslaná diéta alebo dlhodobá liečba diuretikami), stenóza renálnej artérie, kongestívne zlyhanie srdca, cirhóza pečene s edémom a/alebo ascites.

Inhibícia tohto systému inhibítorom konvertujúceho enzýmu, najmä v začiatkovej fáze a v priebehu prvých dvoch týždňov liečby, môže spôsobiť závažnú hypotenziu a/alebo renálne zlyhanie.

Excesívna hypotenzia môže viesť k bezvedomiu a/alebo ischémii orgánov postihnutých arteriálnym ochorením (napr. infarkt myokardu, cerebrovaskulárne poškodenie).

U všetkých týchto rizikových pacientov, vrátane pacientov s koronárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením, treba liečbu trandolaprilom začať nižšou dávkou (0,5 mg) a pod lekárskym dohľadom sa musí opatrne zvyšovať. Prípadnú liečbu diuretikami je vhodné ukončiť minimálne 3 dni pred začiatkom liečby trandolaprilom a/alebo začať liečbu dávkou 0,5 mg trandolaprilu denne.

V prípade, že sa v priebehu liečby objaví hypotenzia alebo renálna insuficiencia, treba znížiť dávku alebo ukončiť liečbu trandolaprilom a/alebo diuretikami.

Ak sa objaví ťažká hypotenzia, pacienta treba položiť na chrbát a podľa potreby treba zvýšiť objem plazmy intravenóznym podávaním fyziologického roztoku.

Ak sa hypotenzia objaví na začiatku liečby, odporúča sa zvyšovať dávky trandolaprilu s mimoriadnou opatnosťou, a to aj v prípade, že podávanie je účinné.

Riziko hypoglykémie

V prvom mesiaci liečby ACE inhibítormi musí byť dôkladne monitorovaná glykémia u pacientov s diabetom, liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom.

Chirurgický zákrok/anestézia

U pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok alebo počas anestézie s látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže trandolapril blokovať tvorbu angiotenzínu II sekundárne po kompenzačnom uvoľnení renínu.

V prípade chirurgického zákroku alebo prípadného použitia anestetík s možnými hypotenznými účinkami môžu inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu vyvolať hypotenziu, ktorá sa dá upraviť expandéromi plazmy.

Ak je potrebné použiť ACE inhibítory, pri úprave objemu plazmy sa vyžaduje zvýšená opatnosť.

Anafylaktoidné a s nimi súvisiace reakcie

Desenzibilizácia

U pacientov liečených ACE inhibítormi pri súbežnej desenzibilizácii proti živočíšnym jedom sa môžu vyvinúť anafylaktoidné reakcie (v niektorých prípadoch život ohrozujúce).

Aferéza lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL)

Život ohrozujúce anafylaktické reakcie boli zaznamenané u pacientov s LDL aferézou užívajúcich v rovnakom čase ACE inhibítory.

Pacienti, ktorí musia podstupovať LDL aferézu alebo desenzibilizačnú liečbu proti hmyziemu jedu, musia prejsť pri liečbe z ACE inhibítorov na náhradné lieky.

Pomocné látky

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Jedlo

Neboli zaznamenané žiadne interakcie trandolaprilu s jedlom.

Interakcie s inými liekmi

- Žiadne liekové interakcie:

V štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch sa nezaznamenali žiadne farmakokinetické interakcie s digoxínom, furosemidom, nifedipínom SR, glibenklamidom, propranololom a cimetidínom. Nezaznamenali sa žiadne zmeny v prípade simultánneho podávania trandolaprilu a warfarínu.

Nezaznamenali sa žiadne klinické interakcie u pacientov s dysfunkciou ľavej komory po infarkte myokardu v prípade simultánneho podávania trandolaprilu a trombolytík, kyseliny acetylsalicylovej, betablokátorov, blokátorov kalciových kanálov, nitrátov, hydrátov, antikoagulancií, diuretík alebo digoxínu.

-Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

- Neodporúčané kombinácie:

Kombinácia trandolaprilu so soľami draslíka a draslík šetriacimi diuretikami vedie k zvýšeniu sérových koncentrácií draslíka, a to najmä v prípade renálneho zlyhania. Ak sa táto kombinácia ukáže ako nevyhnutná, sérové koncentrácie draslíka treba často kontrolovať.

- Kombinácie, ktoré si vyžadujú zvýšenú opatrnosť:

Diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík:

Kombinácia s diuretikami alebo inými antihypertenzívami môže zvýšiť antihypertenznú odpoveď na trandolapril. Blokátory adrenergických receptorov sa majú kombinovať s trandolaprilom iba pod starostlivým dohľadom.

V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdií paralelných skupín TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) u pacientov, ktorí prežili akútny infarkt myokardu s reziduálnou systolickou dysfunkciou ľavej komory, bola pozorovaná hyperkaliémia ako nežiaduci účinok u 5% (0,2% súvisiaci) v skupine užívajúcej trandolapril a u 3% osôb (bez súvislosti) v skupine užívajúcej placebo. Osemdesiat (80%) osôb v tejto štúdií užívalo diuretiká (pozri časť 4.4).

Trandolapril môže zmierniť stratu draslíka spôsobenú tiazidovými diuretikami.

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených trandolaprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriace diuretik (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní trandolaprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, najmä pri zlyhaní obličiek, diabete mellitus a/alebo dysfunkcii ľavej komory po infarkte myokardu. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní tohto lieku s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, ako je amilorid. Preto sa kombinácia trandolaprilu s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa používať s opatrnosťou a s častým monitorovaním hladiny draslíka v sére.

U niektorých pacientov s diuretickou liečbou, najmä u tých, ktorých liečba sa nedávno začala, sa môže hneď na začiatku liečby trandolaprilom objaviť významný pokles tlaku krvi alebo prerenálne zlyhanie.

Výskyt hypotenzných účinkov je nižší v prípade, že sa liečba diuretikami, pri zvýšenom príjme solí, preruší niekoľko dní pred začiatkom liečby nízkymi úvodnými dennými dávkami ACE inhibítora.

V prípade ďalšieho zvyšovania dávky sa musí postupovať opatrne.

Cyklosporín:

Pri súbežnom užívaní ACE inhibítorov s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín:

Pri súbežnom užívaní ACE inhibítorov s heparínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Lítium: Trandolapril môže znižovať vylučovanie lítia. Plazmatické hladiny lítia sa musia často monitorovať.

Anestetiká: ACE inhibítory môžu zosilňovať hypotenzný účinok niektorých inhalačných anestetík.

Narkotiká/antipsychotiká:

Rovnako ako u všetkých antihypertenzív, kombinácia s neuroleptikami alebo tricyklickými antidepresívami zvyšuje riziko ortostatickej hypotenzie.

Alopurinol, cytostatiká, imunosupresíva, systémovo podávané kortikoidy alebo prokaínamid: Simultánne podávanie s ACE inhibítormi môže zvýšiť riziko vzniku leukopénie.

- Preventívne opatrenia, ktoré je nevyhnutné zobrať do úvahy:

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID):

Rovnako ako u všetkých antihypertenzív, aj antihypertenzívny účinok trandolaprilu môžu znížiť NSAID. U pacienta liečeného trandolaprilom má byť častejšie monitorovanie krvného tlaku, ak sa pridáva alebo odoberá akýkoľvek NSAID.

Okrem toho bolo zaznamenané, že NSAID a ACE inhibítory pôsobia dodatočne na zvýšenie draslíka v sére, zatiaľ čo funkcia obličiek môže byť znížená. Tieto účinky sú v zásade reverzibilné a objavujú sa u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek.

Sodík: Oslabenie antihypertenzného účinku trandolaprilu a jeho pozitívny vplyv na príznaky srdcového zlyhania.

Antihypertenzíva: Zvýšenie antihypertenzívneho účinku ACE inhibítorov.

Údaje z klinických štúdií ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Sympatomimetiká: Antihypertenzný účinok ACE inhibítorov môže byť znížený sympatomimetikami; pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, aby sa potvrdilo dosiahnutie požadovaného účinku.

Antidiabetiká:

Rovnako ako u všetkých ACE inhibítorov, súbežné používanie antidiabetík (inzulínu alebo perorálnych antidiabetík), môže zvyšovať hypoglykemický účinok s vyšším rizikom hypoglykémie.

Tento fenomén sa vyskytuje najčastejšie v prvých týždňoch liečby u pacientov s renálnym zlyhaním. Pacienti s diabetom liečení hypoglykemikami a trandolaprilom musia byť starostlivo monitorovaní, a to najmä na začiatku liečby alebo pri zvyšovaní dávky ACE inhibítorov.

Ďalšie

U pacientov liečených ACE inhibítormi boli hlásené anafylaktoidné reakcie pri použití vysokoprietokových polyakrylonitrilových membránach pri hemodialýze. Tak ako pri iných antihypertenzívach tejto chemickej triedy, tejto kombinácii sa má vyhnúť pri predpisovaní ACE inhibítorov pacientom podstupujúcim renálnu dialýzu.

Zlato

U pacientov liečených súbežne s ACE inhibítormi aj injekčne podávaným zlatom (nátriumaurotiomalát) sa v zriedkavých prípadoch vyskytli nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajúce začervenanie tváre, nevoľnosť, vracanie a hypotenziu).

Antacidá môžu spôsobiť zníženú biologickú dostupnosť ACE inhibítorov.

Alkohol zvyšuje riziko hypotenzie.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého a tretieho trimestra gravidity nebol presvedčivý; napriek tomu sa malé zvýšenie rizika nedá vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi považuje za nevyhnutné, je potrebné pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. V prípade, že sa gravidita potvrdí, liečba ACE inhibítormi sa musí ihneď prerušiť a, ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

O expozícii ACE inhibítormi počas druhého a tretieho trimestra je známe, že môžu vyvolať fetotoxicitu u ľudí (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnión, spomaliť osifikáciu lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3). Ak došlo k expozícii ACE inhibítorom v druhom trimestri gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukové vyšetrenie obličiek a lebky. Deti matiek, ktoré užívali ACE inhibítory, sa majú starostlivo sledovať, či nemajú hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pre nedostatok dostupných informácií o užívaní trandolaprilu počas dojčenia sa užívanie trandolaprilu neodporúča a je vhodnejšie použiť alternatívnu liečbu s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä ak ide o novorodenca alebo predčasne narodené dieťa.

Fertilita

Údaje o vplyve trandolaprilu na fertilitu nie sú známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neočakáva sa žiadny zvláštny účinok vzhľadom na farmakologické vlastnosti trandolaprilu. Avšak u niektorých jedincov môžu mať ACE inhibítory vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, najmä na začiatku liečby, pri prechode na inú farmakoterapiu alebo pri súčasnom užívaní alkoholu. Neodporúča sa viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje počas niekoľkých hodín po užití prvej dávky alebo pri následnom zvyšovaní dávky.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúci prehľad uvádza nežiaduce reakcie vyskytujúce sa v klinických štúdiách s trandolaprilom po uvedení lieku na trh pri hypertenzii (n=2,520) a po infarkte myokardu (n=876).

Reakcie, ktoré by mohli byť spojené s užívaním trandolaprilu sú klasifikované podľa systému orgánov a frekvencie používajúcej nasledovné konvencie: časté (>1/100 až <1/10); menej časté (>1/1 000 až ≤1/100); zriedkavé (>1/10 000 až ≤1/1 000); a neznáme (nežiaduce účinky zo skúseností po uvedení lieku na trh; nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej tendencie, aby bolo možné posúdiť ich dôležitosť.

Skupiny orgánových systémov	Frekvencia				
	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme

Skupiny orgánových systémov	Frekvencia				
	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Infekcie horných dýchacích ciest	Infekcie močových ciest, zápal priedušiek, zápal hltana		
Poruchy krvi a lymfatického systému			Leukopénia, anémia, poruchy krvných doštičiek, poruchy bielych krviniek		Agranulo-cytóza, pancytopénia
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita		
Poruchy endokrinného systému					
Poruchy metabolizmu a výživy			Hyperglykémia, hyponatriémia, hypercholesterolémia, hyperlipidémia, hyperurikémia, dna, anorexia, zvýšená chuť do jedla, enzýmová abnormalita	Hyperkaliémia	
Psychické poruchy		Insomnia, pokles libida	Halucinácie, depresia, poruchy spánku, úzkosť, nepokoj, apatia		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, závrat	Somnolencia	Cievna mozgová príhoda, synkopa, myoklonus, parestézia, migréna, migréna bez aury, porucha chuti		Tranzitórny ischemický atak, krvácanie do mozgu, poruchy rovnováhy
Poruchy oka		Poruchy zraku	blefaritída, edém spojoviek, zhoršenie zraku, poruchy oka		
Poruchy ucha a labyrintu		Závrat	Tinnitus		

Skupiny orgánových systémov	Frekvencia				
	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácie	Infarkt myokardu, ischémia myokardu, angina pectoris, srdcové zlyhanie, ventrikulárna tachykardia, tachykardia, bradykardia		Atrioventrikulárny blok, zastavenie srdca, arytmia, abnormálny elektrokardiogram
Poruchy ciev	Hypotenzia*	Návaly horúčavy	Hypertenzia, angiopatia, ortostatická hypotenzia, poruchy periférnych ciev, kŕčové žily; renovaskulárna hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Zápal horných dýchacích ciest, kongescia horných ciest dýchacích	Dýchavičnosť, krvácanie z nosa, zápal hltana, orofaryngeálna bolesť, produktívny kašeľ, respiračné poruchy		Bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nevôľnosť, hnačka, gastrointestinálna bolesť, zápcha, gastrointestinálne poruchy, poruchy trávenia	Hemateméza, gastritída, bolesť brucha, vracanie, sucho v ústach, plynatosť		Ileus, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hepatitída, hyperbilirubinémia	Cholestáza	Žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Svrbenie, vyrážka	Angioedém, psoriáza, nadmerné potenie, ekzém, akné, suchá koža, poruchy kože	Dermatitída	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, Urtikária, Alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta, svalové kŕče, bolesť v končatinách	Bolesť kĺbov, kostí, osteoartritída		Myalgia

Skupiny orgánových systémov	Frekvencia				
	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest			Zlyhanie obličiek, azotémia, polyúria, polakizúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Erektilná dysfunkcia			
Vrodené, familiárne a genetické poruchy			Vrodená arteriálna malformácia, ichtyóza		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Nevôľnosť, bolesť na hrudi, periférny edém, abnormálne pocity	Edém, únava		Horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				Zvýšenie draslíka v sére, zvýšenie gamaglutamyltransferázy, zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, zvýšenie titrov ANA (antinukleárných protilátok)	Znížený počet krvných doštičiek, znížený hematokrit, znížený hemoglobín, zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy, abnormálne, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená hladina pečeňových enzýmov, abnormálne pečeňové testy, zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená močovina v krvi.
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Poranenia		

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené pri užívaní ACE inhibítorov ako skupina s neznámou frekvenciou.

Skupiny orgánových systémov	Nežiaduca udalosť
Poruchy krvi a lymfatického systému	Hemolytická anémia, eozinofília a/alebo zvýšenie hladiny ANA (anti-nukleárných protilátok)
Poruchy nervového systému	Stav zmätenosti
Poruchy oka	Rozmazané videnie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Sinusitída, rinitída, glositída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Črevný angioedém
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Multiformný erytém, psoriatiformná dermatitída

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Príznaky predávkovania sú ťažká hypotenzia, šok, strnulosť, bradykardia, poruchy elektrolytov a zlyhanie obličiek.

Liečba

Po užití nadmernej dávky má byť pacient starostlivo sledovaný, najlepšie na jednotke intenzívnej starostlivosti. Je potrebné často sledovať hladiny sérových elektrolytov a koncentrácie kreatinínu v sére. Liečebné postupy závisia od závažnosti príznakov. Ak prišlo k užitiu nedávno, je potrebné prijať opatrenia na odstránenie trandolaprilu (napr. vracaním, výplachom žalúdka, podaním absorbentov a síranu sodného).

V prípade symptomatickej hypotenzie má byť pacient umiestnený do protišokovej polohy a má sa začať čo najrýchlejšie ošetrovať podávaním fyziologického roztoku solí alebo inou formou zriedenia plazmy. Má sa zvážiť liečba angiotenzínom II. Bradykardia alebo ťažká vazo-vagálna reakcia má byť liečená atropínom. Má sa zvážiť použitie kardiostimulátora. Odstránenie trandolaprilu hemodialýzou z tela pacienta nie je dokázané.

Neexistuje žiadne špeciálne antidotum v prípade predávkovania trandolaprilom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: C09AA10

Kapsuly Trandolapril-ratiopharm obsahujú prekursor, trandolapril, nepeptidový ACE inhibítor s karboxylovou skupinou, ale bez sulfhydrylovej skupiny. Trandolapril sa rýchlo absorbuje a potom sa nešpecificky hydrolyzuje na účinný, dlhodobopôsobiaci aktívny metabolit, trandolaprilát.

Trandolaprilát sa pevne a saturačne viaže na ACE.

Podávanie trandolaprilu spôsobuje pokles koncentrácie angiotenzínu II, aldosterónu a predsieňového natriuretického faktora a vzostup aktivity renínu i koncentrácie angiotenzínu I v plazme. Trandolapril tak moduluje renín-angiotenzín-aldosterónový systém, ktorý zohráva významnú úlohu v regulácii objemu krvi a krvného tlaku, a tak má dobrý antihypertenzívny účinok.

Podávanie zvyčajných terapeutických dávok trandolaprilu pacientom s hypertenziou vedie k významnému poklesu tlaku krvi, a to v ľahu aj v stojí. Antihypertenzívny účinok je zrejmy už do jednej hodiny s maximom medzi 8 – 12 hodinami a pretrváva minimálne 24 hodín. Vlastnosti trandolaprilu možno vysvetliť výsledkami dosiahnutými pri regresii hypertrofie srdca so zlepšením diastolickej funkcie a zlepšením arteriálnej tuhosti u ľudí. Okrem toho sa dokázala redukcia vaskulárnej hypertrofie aj pri laboratórnych zvieratách.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorm receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa trandolapril veľmi rýchlo absorbuje.

Maximálne koncentrácie v plazme (c_{max}) sa dosahujú asi do 1 hodiny (t_{max}) po podaní.

Absolútna biologická dostupnosť trandolaprilu je asi 10 %.

Distribúcia a biotransformácia

Trandolapril sa hydrolyzuje na trandolaprilát, špecifický ACE inhibitor. Množstvo vytvoreného trandolaprilátu neovplyvňuje príjem jedla. Medián vrcholových plazmatických koncentrácií trandolaprilátu sa dosiahne po 3 až 8 hodinách. Absolútna biodostupnosť trandolaprilátu po podaní dávky trandolaprilu je asi 13 %. Potrava neovplyvňuje C_{max} alebo AUC trandolaprilátu.

Viac ako 80 % trandolaprilátu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Viaže sa saturačne s vysokou afinitou na ACE. Veľká časť cirkulujúceho trandolaprilu sa viaže aj nesaturačne na albumín.

Stabilný stav sa dosahuje priemerne v priebehu 4 dní po opakovanom podávaní trandolaprilu v dávkovaní jedenkrát denne, a to u zdravých dobrovoľníkov ako aj u mladších a starších osôb s hypertenziou. Efektívny polčas trandolaprilátu je 15 – 23 hodín. Polčas terminálneho vylučovania je 47 – 98 hodín v závislosti od dávky. Táto terminálna fáza pravdepodobne predstavuje kinetiku väzby a disociácie komplexu trandolaprilát a ACE.

Eliminácia

Trandolaprilát sa vylučuje močom v nezmenenej forme v množstve, ktoré predstavuje 9 – 14 % podanej dávky trandolaprilu. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného preparátu sa u ľudí zisťuje 33% rádioaktivity v moči a 66% v stolici.

Renálny klírens trandolaprilátu je primeraný klírnsu obličiek. Plazmatické koncentrácie trandolaprilátu sú signifikantne vyššie u pacientov s klírnsom kreatinínu ≤ 30 ml/min. Napriek tomu sa po opakovanom podávaní prípravku pacientom s renálnou insuficienciou dosahuje stabilný stav priemerne v priebehu 4 dní bez súvislosti so stupňom renálnej insuficiencie.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Farmakokinetika trandolaprilu sa nehodnotila u pacientov mladších ako 18 rokov.

Starší pacienti a pohlavie

Farmakokinetika trandolaprilu sa skúmala u starších pacientov (nad 65 rokov) a u oboch pohlaví.

Plazmatická koncentrácia trandolaprilu je zvýšená u starších pacientov s hypertenziou, ale plazmatická koncentrácia trandolaprilátu a inhibícia účinku ACE je u starších aj mladších pacientov podobná.

Farmakokinetika trandolaprilu a trandolaprilátu a inhibícia ACE účinku sú u starších pacientov mužského a ženského pohlavia s hypertenziou podobné.

Rasa

Farmakokinetické rozdiely u rôznych rás sa nehodnotili.

Renálna insuficiencia

U pacientov s klírnsom kreatinínu < 30 ml/min a u hemodialyzovaných pacientov sú v porovnaní so zdravými subjektmi plazmatické koncentrácie trandolaprilu a trandolaprilátu približne dvojnásobne vyššie a renálny klírens je znížený asi o 85 %. U pacientov s klírnsom kreatinínu < 30 ml/min možno bude potrebné zníženie dávok trandolaprilu; funkciu obličiek týchto pacientov je potrebné pozorne sledovať. U pacientov s renálnym poškodením sa odporúča úprava dávky.

Hepatálna insuficiencia

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou spôsobenou alkoholom boli v porovnaní so zdravými subjektmi plazmatické koncentrácie trandolaprilu 9-násobne a trandolaprilátu 2-násobne vyššie, ale inhibícia ACE účinku nebola ovplyvnená. U pacientov s hepatálnou insuficienciou sa majú zvažovať nižšie dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Po perorálnom podaní bola LD₅₀ trandolaprilu 4875 mg/kg u samcov myší, 3990 mg/kg u samíc myší a 2000 mg/kg u psov. Po intraperitoneálnom podaní bola LD₅₀ 1285 mg/kg u potkanov a 1435 mg/kg u myší. Dávka 1000 mg/kg trandolaprilu neusmrtila samice ani samcov psov. Nezistili sa klinicky relevantné nálezy.

Chronická toxicita

V štúdiách chronickej toxicity na potkanoch (do 78 týždňov) a psoch (do 52 týždňov) sa zaznamenala najmä anémia a renálne účinky. Tieto nálezy boli výraznejšie u potkanov než u psov. Pozorovali sa tiež gastrointestinálne lézie. Histopatologickými vyšetreniami sa identifikovali poškodenia obličiek ako glomerulonefritída u potkanov a dilatácia dreňových tubulov u psov.

Výsledky štúdií chronickej toxicity (potkany - denná dávka 0,25 – 1,5 a 9 mg/kg počas 18 mesiacov, psy – denná dávka 0,25 – 2,5 a 25 mg/kg počas 12 mesiacov) nepreukázali žiadny relevantný toxický účinok trandolaprilu, okrem niektorých zmien chemicko-fyzikálnych parametrov, ktoré sa vzťahovali k špecifickému farmakodynamickému účinku ACE inhibítorov.

Karcinogenita a mutagenita

Štúdie karcinogenity u myší (18 mesiacov, dávky 1,5 a 25 mg/kg) a potkanov (2 roky, dávky 0,25 mg, 2 mg a 8 mg/kg) neposkytli dôkaz o karcinogenite trandolaprilu. Štúdie karcinogenity, mutagenity a teratogenity na rôznych druhoch zvierat (myši, králiky, potkany a opice) poskytli negatívne výsledky. Okrem nežiaducich

účinkov ako je úbytok hmotnosti u oboch druhov (myši, potkany) a vplyv na konzumáciu vody a potravy u potkanov, spôsobil trandolapril u myši renálne lézie pri stredných a vysokých dávkach. Extenzívne štúdie mutagenity trandolaprilu poskytli negatívne výsledky.

Reprodukčná toxicita

Štúdie na potkanoch: vykonanala sa štúdia peri- a postnatálnej teratogenity a fertility. Embryotoxická dávka bola zreteľne nižšia ako toxická dávka pre gravidné samice. U mláďat pokusných samíc sa zistil vyšší výskyt dilatácie obličkovej panvičky pri dávkach 10 mg/kg/deň a vyšších, ale tieto zmeny neovplyvnili normálny vývoj potomstva. Okrem toho výskyt neúplnej osifikácie kostí lebky, stavcov a sternu bol vyšší v F1 generácii zvierat, ktoré dostávali trandolapril ako u kontrolnej skupiny.

Štúdie na králikoch: zistili sa veľmi nízke dávky, toxické pre gravidné samice aj embryá (vzostup množstva abortov). Štyri mláďatá z dvoch vrhov vykazovali malformácie lebečných kostí pri dávke 0,8 mg/kg/deň.

Štúdia na opiciach rodu Cynomolgus: trandolapril zvýšil pomer potratov, avšak konštatovanie, týkajúce sa možného teratogénneho potenciálu u primátov nie je možné urobiť vzhľadom na málopočetné vzorky.

Imunotoxicita

Antigénny potenciál trandolaprilu sa sledoval na testovacích systémoch myši a morčiat. Podanie trandolaprilu nevedlo k nárastu senzibilizácie v žiadnom teste. Špeciálne skúšky neodhalili žiadny imunotoxický účinok, vyvolaný trandolaprilom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
predželatínovaný škrob
mikrokryštalická celulóza
dimetikón
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý
želatína
oxid titaničitý (E171)
erytrozín (E127)

Jednotlivé sily lieku obsahujú:

2 mg: oranžová žlt' (E110)
4 mg: červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biely nepriehľadný PVC/PE/PVDC/Al blister, písomná informácia pre používateľa v kartónovej škatuľke.

Veľkosť balenia: Trandolapril-ratiopharm 2 mg: 28, 30, 40, 60, 98, 100 kapsúl
Trandolapril-ratiopharm 4 mg: 28, 30, 40, 60, 98, 100 kapsúl

Natrh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Trandolapril-ratiopharm 2 mg: 58/0088/07-S
Trandolapril-ratiopharm 4 mg: 58/0089/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. marca 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022