

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trandolapril Aurobindo; 0,5 mg, kapsułki, twarde

Trandolapril Aurobindo; 2 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Trandolapril Aurobindo, 0,5 mg, kapsułki, twarde

Jedna kapsułka twarda zawiera 0,5mg trandolaprylu (*Trandolaprilum*).

Substancja pomocnicza\_o znanym działaniu: 83,5 mg laktozy jednowodnej w kapsułce

Trandolapril Aurobindo, 2 mg, kapsułki, twarde

Jedna kapsułka twarda zawiera 2 mg trandolaprylu(*Trandolaprilum*).

Substancja pomocnicza\_o znanym działaniu: 82 mg laktozy jednowodnej w kapsułce

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Trandolapril Aurobindo, 0,5 mg, kapsułki, twarde

Nieprzezroczyste żółte wieczko/nieprzezroczysty czerwony korpus. Rozmiar '4' twarde żelatynowe kapsułki wypełnione białym lub prawie białym proszkiem z nadrukiem czarnym tuszem 'F' na nieprzezroczystym żółtym wieczku oraz '03' na nieprzezroczystym czerwonym korpusie.

Trandolapril Aurobindo, 2 mg, kapsułki, twarde

Nieprzezroczyste czerwone wieczko/nieprzezroczysty czerwony korpus. Rozmiar '4' twarde żelatynowe kapsułki wypełnione białym lub prawie białym granulatem z nadrukiem czarnym tuszem 'F' na nieprzezroczystym czerwonym wieczku oraz '06' na nieprzezroczystym czerwonym korpusie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Łagodne lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze.

Zaburzenia czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa  $\leq 35$  procent), po zawale mięśnia sercowego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Sposób podawania

Spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność trandolaprylu lub jego czynnego metabolitu i dlatego produkt leczniczy Trandolapril Aurobindo można przyjmować, popijając wodą, przed, w trakcie lub po posiłku w pojedynczej dawce dobowej.

Kapsułki należy połykać w całości.

##### Dorośli:

##### Nadciśnienie tętnicze

U dorosłych nieprzyjmujących leków moczopędnych, bez zastoinowej niewydolności serca oraz bez niewydolności nerek lub wątroby, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. Przy pomocy dawki 0,5 mg można uzyskać odpowiedź terapeutyczną jedynie u niewielkiej liczby pacjentów. w zależności od odpowiedzi terapeutycznej pacjenta, dawkę można podwajać w odstępach 2-4 tygodniowych do maksymalnej pojedynczej dawki dobowej 4 mg.

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi od 1 mg do 2 mg raz na dobę. Jeśli reakcja pacjenta na leczenie dawką 4 mg trandolaprylu jest niezadowolająca, należy rozważyć leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### Zaburzenia czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego

Leczenie można rozpocząć już w trzeciej dobie, ale nie później niż w siódmej dobie po ostrym zawale mięśnia sercowego. Leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 0,5 mg. Dawkę należy zwiększyć następnego dnia do 1 mg przyjmowanego w dawce pojedynczej przez dwie doby, a następnie stopniowo zwiększać do dawki maksymalnej 4 mg na dobę, przyjmowanej raz na dobę.

Leczenie powinno rozpocząć się w szpitalu pod ścisłym nadzorem lekarskim, szczególnie, jeśli chodzi o ciśnienie krwi. W zależności od tolerancji produktu przez pacjenta (może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze), można czasowo zaprzestać zwiększania dawki.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy rozważyć wpływ innych jednocześnie stosowanych leków obniżających ciśnienie, takich jak leki rozszerzające naczynia, nitraty czy diuretyki i ewentualnie zmniejszyć ich dawkowanie. Dawkę produktu leczniczego Trandolapril Aurobindo można zmniejszyć tylko wtedy, jeśli opisane powyżej postępowanie okazało się nieskuteczne lub nie może być zastosowane.

Produkt leczniczy Trandolapril Aurobindo można podawać z innymi produktami leczniczymi stosowanymi zazwyczaj po zawale mięśnia sercowego (np. leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, kwas acetylosalicylowy). Jeśli leczenie trandolaprylem jest dobrze tolerowane, produkt należy stosować przez co najmniej 2 lata po zawale mięśnia sercowego.

#### Wcześniejsze stosowanie leków moczopędnych

U pacjentów, u których występuje ryzyko zwiększonej aktywacji układu renina-angiotensyna (np. pacjentów odwodnionych i z niedoborem sodu), na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia trandolaprylem w dawce 0,5 mg należy odstawić lek moczopędny, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego. W razie potrzeby można później wznowić podawanie leku moczopędnego. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Trandolapril Aurobindo należy, jeśli to możliwe, wyrównać niedobór sodu i (lub) płynów.

U takich pacjentów zaleca się oznaczenie stężeń kreatyniny i potasu w osoczu przed leczeniem oraz w ciągu dwóch tygodni po jego rozpoczęciu.

Po podaniu pierwszej dawki oraz w przypadku zwiększania dawki produktu leczniczego Trandolapril Aurobindo i (lub) pętlowego leku moczopędnego, tacy pacjenci powinni pozostawać pod kontrolą lekarską przez co najmniej 6 godzin, aby uniknąć niekontrolowanego niedociśnienia tętniczego.

#### Niewydolność serca

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

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-70 ml/min) zaleca się dawki zwykle stosowane u dorosłych pacjentów i osób w podeszłym wieku.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny 10 - 30 ml/min, leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej 0,5 mg, którą w razie potrzeby można zwiększyć do 4 mg. U tych pacjentów leczenie należy prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarską oraz monitorować stężenia potasu i kreatyniny w osoczu.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min) (lub u pacjentów dializowanych), leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 mg. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć maksymalnie do 2 mg raz na dobę. U pacjentów tych leczenie należy prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarską oraz monitorować stężenia potasu i kreatyniny w osoczu.

Nie ustalono dawkowania u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i poddawanych hemodializom.

Dializy: Nie wiadomo na pewno, czy trandolapryl lub trandolaprylat są usuwane podczas dializy. Można przypuszczać, że w czasie dializy czynny trandolaprylat zostanie usunięty z krwiobiegu, co może spowodować utratę kontroli wartości ciśnienia tętniczego. Dlatego podczas dializy należy dokładnie monitorować ciśnienie tętnicze i w razie potrzeby odpowiednio dostosować dawkę trandolaprylu.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zmniejszenie klirensu metabolicznego związku macierzystego - trandolaprylu i czynnego metabolitu - trandolaprylatu powoduje duże zwiększenie stężenia trandolaprylu. Leczenie produktem leczniczym Trandolapril Aurobindo należy zatem rozpocząć od dawki 0,5 mg raz na dobę pod ścisłą kontrolą lekarską. Maksymalna dawka dobową trandolaprylu nie może być większa niż 2 mg.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Dawka jest taka sama jak u dorosłych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek i wątroby nie ma konieczności zmniejszania dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku leczonych równocześnie lekami moczopędnymi, z zastoinową niewydolnością serca lub niewydolnością nerek, lub wątroby. Dawkę należy określić w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi.

#### Dzieci

Nie badano stosowania produktu leczniczego Trandolapril Aurobindo u dzieci i dlatego nie należy podawać w tej grupie wiekowej.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na trandolapryl, którąkolwiek substancję pomocniczą lub którykolwiek inny inhibitor ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Trandolapril Aurobindo z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1)

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ocena czynności nerek

Ocena stanu pacjenta powinna obejmować badanie czynności nerek wykonane przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie. W przypadku istniejących przed rozpoczęciem leczenia zaburzeń czynności nerek lub podawania stosunkowo dużych dawek może wystąpić białkomocz.

#### Objawowe niedociśnienie tętnicze

Niedociśnienie objawowe jest rzadko spotykane u pacjentów z nie powikłanym nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących trandolapryl prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia zwiększa się w przypadku hipowolemii, np. w wyniku stosowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów oraz w przypadkach ciężkiego nadciśnienia tętniczego renino-zależnego. U pacjentów z niewydolnością serca z współistniejącą niewydolnością nerek lub bez obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hyponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia należy dokładnie monitorować w okresie rozpoczynania leczenia i do stosowania dawki. Podobne środki ostrożności należy zastosować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy położyć na plecach i, jeśli to konieczne, podać we wlewie dożylnym 0,9% roztwór NaCl. Przejściowe niedociśnienie nie stanowi przeciwwskazania do dalszego leczenia, które zazwyczaj można stosować bez przeszkód, gdy tylko ciśnienie tętnicze ulegnie podwyższeniu po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym po zastosowaniu trandolaprylu może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego. Działanie to jest przewidywane i zazwyczaj nie jest powodem przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie staje się objawowe, konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie trandolaprylu.

#### Niedociśnienie tętnicze w ostrym zawałe mięśnia sercowego

Leczenia trandolaprylem nie można rozpocząć u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego ze względu na ryzyko dalszego pogorszenia parametrów hemodynamicznych układu krążenia po leczeniu środkami rozszerzającymi naczynia. Są to pacjenci z ciśnieniem skurczowym 100 mm Hg lub niższym lub we wstrząsie sercowym.

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej / kardiomiopatia przerostowa

Tak jak z innymi inhibitorami ACE, trandolapryl powinien być podawany ostrożnie pacjentom ze zwężeniem mitralnym oraz zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, takim jak zwężenie aorty czy kardiomiopatia przerostowa. W istotnych przypadkach hemodynamicznych, nie należy podawać trandolaprylu.

#### Zaburzenia czynności nerek

W przypadkach zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), dawkę początkową trandolaprylu należy określić na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2), a następnie uwzględniając reakcję pacjenta na leczenie. U tych pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie potasu i kreatyniny w osoczu.

U pacjentów z niewydolnością serca niedociśnienie po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich przypadkach opisywano ostrą niewydolność nerek, zazwyczaj odwracalną.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, które zwykle ulegało normalizacji po odstawieniu produktu. Jest to szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku dodatkowego występowania nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje zwiększone ryzyko

ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską od małej dawki i ostrożnie zwiększać dawkę. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może być czynnikiem ryzyka powstania opisanych zaburzeń, w pierwszych tygodniach stosowania trandolaprylu należy odstawić leki moczopędne i monitorować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez objawów istniejącej wcześniej choroby naczyniowej nerek wystąpiło zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zwykle niewielkie i przemijające, zwłaszcza jeśli trandolapryl podawano w skojarzeniu z lekiem moczopędnym. Prawdopodobieństwo wystąpienia jest większe u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Wymagane może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) trandolaprylu.

W ostrych zawałach mięśnia sercowego leczenia trandolaprylem nie należy rozpoczynać u pacjentów z objawami zaburzeń czynności nerek, określonych jako stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 177  $\mu\text{mol/l}$  i (lub) białkomocz powyżej 500 mg/dobę. Jeśli zaburzenia czynności nerek wystąpią podczas leczenia trandolaprylem (stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 265  $\mu\text{mol/l}$  lub podwojenie wartości oznaczonej przed leczeniem), lekarz powinien rozważyć odstawienie trandolaprylu.

Brak doświadczenia w stosowaniu trandolaprylu u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Nie zaleca się zatem stosowania trandolaprylu u tej grupy pacjentów.

#### Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Rzadko informowano o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym trandolaprylem. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić trandolapryl oraz zastosować odpowiednie leczenie i obserwację w celu upewnienia się o całkowitym ustąpieniu objawów przed wypisaniem pacjenta ze szpitala. Nawet w przypadkach wystąpienia wyłącznie obrzęku języka, bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać dłuższej obserwacji, ponieważ stosowanie leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów może się okazać niewystarczające.

Bardzo rzadko informowano o zgonach w wyniku obrzęku naczynioruchowego krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności dróg oddechowych, zwłaszcza u pacjentów, z zabiegiem chirurgicznym na drogach oddechowych w wywiadzie. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarskim do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE bardzo rzadko opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit. U tych pacjentów występował ból z okolic brzucha (z nudnościami lub wymiotami lub bez), w niektórych przypadkach wcześniej nie występował obrzęk twarzy, a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano metodą tomografii komputerowej okolic brzucha, lub podczas zabiegu chirurgicznego. Objawy ustępowały po odstawieniu inhibitorów ACE. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jelit w diagnostyce różnicowej bólu z okolic brzucha u pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE może być większe u pacjentów z obrzękiem nie związanym ze stosowaniem inhibitorów ACE w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych hemodializie

Informowano o reakcjach rzekomoanafilaktycznych u pacjentów dializowanych z zastosowaniem wysokoprzepływowch błon dializacyjnych (np. AN 69) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego wysokoprzepływowego błony dializacyjnej lub innej klasy leku przeciwnadciśnieniowego.

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

Rzadko, pacjenci przyjmujący inhibitory ACE podczas aferezy LDL z zastosowaniem siarczanu dekstranu doświadczyli zagrażających życiu reakcji rzekomoanafilaktycznych. Reakcji tych uniknięto przez tymczasowe wstrzymanie terapii inhibitorem ACE przed każdą aferezą.

#### Odczulanie

U niektórych pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. jad owadów błonoskrzydłych) wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów, reakcje te ustąpiły, gdy tymczasowo odstawiono inhibitory ACE, lecz ponowiły się one po nieumyślnym ponownym podaniu produktu leczniczego.

#### Niewydolność wątroby

Ponieważ trandolapryl jest prolekiem metabolizowanym do postaci czynnej w wątrobie, dlatego należy zachować szczególną ostrożność oraz dokładnie monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE jest przyczyną zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczki cholestatycznej, a następnie postępuje do piorunującej martwicy wątroby i (niekiedy) zgonu. Nie poznano mechanizmu tego zespołu. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy odstawić inhibitor ACE i zastosować odpowiednie leczenie.

#### Neutropenia/ Agranulocytoza

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE informowano o wystąpieniu neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka. Neutropenia i agranulocytoza ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Trandolapryl należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z kolagenozami, otrzymujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem lub, u których te czynniki współistnieją, zwłaszcza w przypadku występujących wcześniej zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów wystąpiły poważne zakażenia, które w paru przypadkach były odporne na intensywne antybiotykoterapię. Jeśli trandolapryl stosowany jest u takich pacjentów, zaleca się okresową kontrolę ilości białych krwinek oraz poinformowanie pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

#### Rasa

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego wywołanego przez inhibitory konwertazy angiotensyny jest większa u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Tak jak inne inhibitory ACE, trandolapryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania stanów niskoreninowych w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### Kaszel

Zanotowano kaszel po stosowaniu inhibitorów ACE. Charakterystycznie, jest to suchy kaszel bez odkrztuszenia, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorem ACE należy rozważyć jako część różnicowej diagnozy kaszlu.

#### Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie

U pacjentów poddanych poważnym zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulenia lekami mogącymi wywołać niedociśnienie, blokowanie powstawania angiotensyny II w sytuacji wzrostu aktywności angiotensyny I w następstwie kompensacyjnego uwalniania renin spowodowanego

niedociśnieniem tętniczym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważany jest ten mechanizm można je skorygować uzupełniając objętość płynów.

#### Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym trandolaprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu we krwi. Do pacjentów zagrożonych wystąpieniem hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą lub stosujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, lub pacjenci przyjmujący inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli uważa się za wskazane jednoczesne stosowanie wymienionych wyżej leków, zaleca się regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem na ogół nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Nie zaleca się zatem stosowania trandolaprylu.

#### Białkomocz

Białkomocz może wystąpić zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub przyjmujących stosunkowo duże dawki trandolaprylu. Trandolapryl można podawać wyłącznie po wnikliwej ocenie ryzyka i korzyści związanych z leczeniem pacjentów z istotnym klinicznie białkomoczem (powyżej 1 g/dobę) oraz należy regularnie kontrolować parametry kliniczne i laboratoryjne.

#### Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE należy dokładnie monitorować glikemię (patrz punkt 4.5).

#### Lit

Na ogół nie zaleca się podawania litu i trandolaprylu w skojarzeniu (patrz punkt 4.5).

#### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, jeśli to konieczne, zastosować inną metodę leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Zawartość laktozy

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

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### *Nie zalecane jednoczesne stosowanie (patrz punkt 4.4)*

#### *Potas lub leki moczopędne oszczędzające potas:*

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

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

Lit:

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

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

### *Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności*

#### *Tiazydowe i pętlowe leki moczopędne:*

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

Trandolapryl może zmniejszać utratę potasu wywołaną przez tiazydowe i pętlowe leki moczopędne.

#### *Leki przeciwnadciśnieniowe:*

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

Leki przeciwpyschotyczne:

W przypadku jednoczesnego stosowania może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne.

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

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

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):*

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

#### *Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące):*

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

#### *Leki zobojętniające:*



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

*Stosowanie wysokoprzepływowych błon poliakrylonitrylowych w czasie hemodializy:*

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

*Brak interakcji z innymi produktami leczniczymi:*

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

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

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, jeśli to konieczne, zastosować inną metodę leczenia. Wiadomo, że narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje u ludzi toksyczne działanie na płód (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitory ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się przeprowadzenie badania ultrasonograficznego czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 oraz 4.4).

##### Karmienie piersią

Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania Trandolapril Aurobindo w okresie karmienia piersią, produkt ten nie jest zalecany i wskazane jest stosowanie alternatywnych schematów terapeutycznych o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku noworodków i wcześniaków.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych osób inhibitory ACE mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, po zamianie dotychczas stosowanego produktu oraz w przypadku równoczesnego spożycia alkoholu. Z tego względu, przez kilka godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po każdorazowym zwiększeniu dawki nie jest wskazane prowadzenie pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które obserwowano podczas badań klinicznych trandolaprylu u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym (n=2520), w czasie długookresowych badań klinicznych stosowania trandolaprylu w nadciśnieniu tętniczym (n=1049) oraz w czasie badania klinicznego trandolaprylu TRACE (n=876) u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca po zawale mięśnia sercowego. Reakcje, których związek ze stosowaniem trandolaprylu uznano za co najmniej możliwy, podzielono według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania, przyjmując następującą konwencję: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

Układ/narząd	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Niezbyt często
	Zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, niedokrwistość, zaburzenia dotyczące płytek krwi, zaburzenia dotyczące białych krwinek	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia, hiponatremia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hiperurykemia, dna, brak łaknienia, zwiększone łaknienie, nieprawidłowa aktywność enzymów	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Bezsенność, zmniejszenie libido	Niezbyt często
	Omamy, depresja, zaburzenia snu, niepokój, pobudzenie, apatia	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Często
	Senność	Niezbyt często
	Mózgowy incydent naczyniowy, omdlenie, drgawki kloniczne mięśni, parestezje, migrena, migrena bez aury, zaburzenie smaku	Rzadko
Zaburzenia oka	Zapalenie powiek, obrzęk spojówek, zaburzenia widzenia,	Rzadko

	zaburzenie oka	
Zaburzenia ucha i błędnika	Obwodowe zawroty głowy Szumy uszne	Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca Zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, dławica piersiowa, niewydolność serca, częstoskurcz komorowy, częstoskurcz, rzadkoskurcz	Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze Zaczerwienie skóry z uczuciem gorąca Nadciśnienie tętnicze, angiopatia, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia naczyń obwodowych, żylaki	Często <sup>1</sup> Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel Zapalenie górnych dróg oddechowych, przekrwienie górnych dróg oddechowych Duszność, krwawienie z nosa, zapalenie gardła, ból gardła i krtani, kaszel z odkrztuszaniem, zaburzenie oddychania	Często Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka, ból żołądkowo-jelitowy, zaparcia, zaburzenie żołądkowo-jelitowe Krwawe wymioty, zapalenie żołądka, ból brzucha, wymioty, niestrawność, suchość w jamie ustnej, wzdęcie z oddawaniem wiatrów	Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, hiperbilirubinemia	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka Obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca, nadmierne pocenie się, wyprysk, trądzik, suchość skóry, zaburzenia skóry	Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, skurcze mięśniowe, ból w kończynie Ból stawowy, ból kostny, zapalenie kostno-stawowe	Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek, azotemia, wielomocz, częstomocz	Rzadko

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia wzrodu	Niezbyt często
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Wrodzona wada rozwojowa tętnic, rybia łuska	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia  Złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, odczuwanie nieprawidłowego stanu  Obrzęk, uczucie zmęczenia	Często  Niezbyt często  Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Uraz	Rzadko

<sup>1</sup> W badaniu klinicznym u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca po zawale mięśnia sercowego. W pozostałych badaniach klinicznych niezbyt często.

#### **Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu do obrotu lub w badaniach klinicznych fazy IV**

Dodatkowe istotne działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących trandolapryl podano poniżej według klasyfikacji układów narządowych.

<b>Układ/narząd</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza Pancytopenia
Zaburzenia endokrynologiczne	Hiperkaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Przemijający napad niedokrwienny Krwotok śródmózgowy Zaburzenia równowagi
Zaburzenia serca	Blok przedsionkowo-komorowy Zatrzymanie akcji serca Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Niedrożność jelita Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie Pokrzywka Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Nieprawidłowy zapis EKG Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby Zmniejszenie liczby płytek krwi Zwiększenie aktywności transaminaz

	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zmniejszenie wartości hematokrytu
--	--

Informowano o następujących działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny jako kategori produktów leczniczych.

Układ/narząd	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu nerwowego	Splątanie
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie zatok Zapalenie błony śluzowej nosa Zapalenie języka
Zaburzenia żołądka i jelit	Obrzęk naczynioruchowy jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień wielopostaciowy Łuszczycopodobne zapalenie skóry

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Najbardziej charakterystyczne objawy przedawkowania, jakie dotąd zgłaszano to: znaczne niedociśnienie tętnicze, rozpoczynające się około sześć godzin po przyjęciu tabletek, z współistniejącą blokadą układu renina-angiotensyna oraz osłupieniem (stuporem). Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE zaliczyć można wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, częstoskurcz, kołatanie serca, rzadkoskurcz, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Zalecane leczenie przedawkowania polega na podaniu we wlewie dożylnym 0,9% roztworu chlorku sodu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć jak we wstrząsie. W miarę dostępności, można rozważyć podanie angiotensyny U we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Jeśli produkt został przyjęty niedawno, należy podjąć czynności zmierzające do jego usunięcia (np. wymuszone wymioty, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu). Trandolaprylat można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadkach opornego na leczenie rzadkoskurczu wskazane jest użycie stymulatora. Należy w sposób ciągły monitorować parametry życiowe oraz stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Maksymalna dawka trandolaprylu zastosowana w badaniach klinicznych wynosiła 32 mg w pojedynczej dawce u zdrowych ochotników i 16 mg w wielokrotnej dawce dobowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Trandolapryl był tolerowany bez objawów przedawkowania

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory konwertazy angiotensyny, Kod ATC: C09AA10

Produkt leczniczy Trandolapril Aurobindo zawiera prolek trandolapryl, niepeptydowy inhibitor konwertazy angiotensyny z grupą karboksylową, ale bez grupy sulfhydrylowej. Trandolapryl wchłania się szybko, a następnie w procesie nieswoistej hydrolizy ulega przekształceniu do silnie i długo działającego czynnego metabolitu trandolaprylatu.

Trandolaprylat wiąże się mocno z konwertazą angiotensyny, wysycając miejsca wiązania.

Podawanie trandolaprylu powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II, aldosteronu i przedsionkowego czynnika natriuretycznego oraz zwiększenie aktywności reninowej osocza i stężenia angiotensyny I. Trandolapryl działa zatem modulująco na układ renina-angiotensyna-aldosteron, który odgrywa istotną rolę w regulacji objętości krwi krążącej oraz ciśnienia tętniczego i w konsekwencji wywiera korzystne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Podawanie zazwyczaj stosowanych dawek produktu leczniczego Trandolapril pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje istotne obniżenie ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej oraz stojącej. Działanie przeciwnadciśnieniowe staje się widoczne po 1 godzinie, jest maksymalne między 8. a 12. godziną oraz utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Właściwości trandolaprylu mogą wyjaśnić skutki jego działania leczniczego u ludzi, tzn. regresję przerostu mięśnia sercowego z poprawą czynności rozkurczowej i zwiększenie podatności tętnic. Ponadto, u zwierząt wykazano zmniejszenie przerostu naczyń krwionośnych.

Długotrwałe stosowanie trandolaprylu istotnie zmniejsza ogólną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Istotnie zmniejsza ryzyko nagłego zgonu oraz występowanie ciężkiej lub odpornej na leczenie niewydolności serca.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym trandolapryl jest bardzo szybko wchłaniany. Wchłonięciu ulega 40 do 60% podanej dawki, a spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie.

Maksymalne stężenie trandolaprylu w osoczu obserwuje się 30 minut po podaniu. Trandolapryl jest szybko usuwany z osocza, a okres półtrwania wynosi mniej niż godzinę.

W wyniku hydrolizy trandolaprylu powstaje trandolaprylat, swoisty inhibitor ACE. Pokarm nie wpływa na ilość powstającego trandolaprylatu. Maksymalne stężenie trandolaprylatu w osoczu obserwuje się po 4 - 6 godzinach.

Trandolaprylat wiąże się w ponad 80% z białkami osocza. Wiąże się z dużym powinowactwem z konwertazą angiotensyny wysycając miejsca wiązania. Duża część krążącego trandolaprylatu wiąże się również z albuminami nie wysycając miejsc wiązania.

Po wielokrotnym podaniu pojedynczej dawki dobowej produktu leczniczego Trandolapril stan równowagi dynamicznej osiągnięty jest średnio po czterech dniach, zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów młodych i w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym. Efektywny okres półtrwania trandolaprylatu wynosi 16 - 24 godziny. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 47-98 godzin w zależności od dawki. Ta faza końcowa zapewne odzwierciedla kinetykę wiązania/dysocjacji kompleksu trandolaprylat/ACE.

Trandolaprylat wydalany z moczem w postaci niezmienionej stanowi 10 - 15% podanej dawki trandolaprylu. U ludzi po podaniu doustnym preparatu znakowanego pierwiastkiem radioaktywnym, 33% radioaktywności oznaczono w moczu, a 66% w kale.

Klirens nerkowy trandolaprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Stężenie trandolaprylatu w osoczu jest istotnie większe u pacjentów z klirensem kreatyniny <30 ml/minutę. Jednak po wielokrotnym podaniu pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek stan równowagi dynamicznej również osiągnięty jest średnio po czterech dniach, bez względu na stopień niewydolności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych nieklinicznych istotnych dla lekarza przepisującego produkt leczniczy poza wymienionymi w innych punktach ChPL

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Trandolapril Aurobindo, 0,5 mg, kapsułki, twarde

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Sodu stearylofumarat

#### ***Otoczka kapsułki***

*Wieczko;*  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Sodu laurylosiarczan  
Żelatyna

#### ***Korpus:***

Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Erytrozyna (E 127)  
Tytanu dwutlenek (E 171)

Sodu laurylosiarczan  
Żelatyna

***Skład tuszu(TEK Print SW – 9008 Black):***

Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E 172)

***Trandolapril Aurobindo, 2 mg, kapsułki, twarde***

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Sodu stearylofumarat

***Otoczka kapsułki***

Wieżko;  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Sodu laurylosiarczan  
Żelatyna  
Erytrozyna (E 127)

***Korpus:***

Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Erytrozyna (E 127)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Sodu laurylosiarczan  
Żelatyna

***Skład tuszu(TEK Print SW – 9008 Black):***

Szelak  
żelaza tlenek czarny (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

0,5 mg: 2 lata  
2 mg: 3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczyste blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium zawierające 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 kapsułek, w tekturowym pudełku..

Butelki z HDPE z zakrętką z PP oraz środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierające: 30 lub 1000 kapsułek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**



Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aurobindo Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront,  
Floriana FRN 1913  
Malta

**8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

0.5 mg: 20943

2 mg : 20944

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

08 February 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**