

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trandolapril Arrow, 2 mg, kapsułki twarde

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg trandolaprylu.
Substancja pomocnicza: 54,0 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

Jasnoczerwony nieprzezroczysty korpus z jasnoczerwonym nieprzezroczystym wieczkiem. Na wieczku nadruk w kolorze czarnym: litery „TN” nad cyfrą „2”.

4 SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Zaburzenia czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$) po zawale mięśnia sercowego z objawami niewydolności serca lub bez takich objawów i (lub) z resztkowym niedokrwieniem lub bez niedokrwienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: doustna

Sposób podawania

Spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność trandolaprylu lub jego czynnego metabolitu i dlatego produkt leczniczy Trandolapril Arrow można przyjmować przed, w trakcie lub po posiłku.

Produkt leczniczy Trandolapril Arrow można przyjmować popijając wodą przed, w trakcie lub po posiłku, w pojedynczej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości.

Dorośli:

Nadciśnienie tętnicze

U dorosłych nie przyjmujących leków moczopędnych, bez zastoinowej niewydolności serca oraz bez niewydolności nerek lub wątroby, zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. Pożądaną reakcję na stosowanie dawki 0,5 mg obserwuje się jedynie u niewielkiej ilości pacjentów. Dawkę należy stopniowo podwajać, co 2 do 4 tygodni, uwzględniając reakcję pacjenta na leczenie, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej wynoszącej 4 mg raz na dobę.

Zwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi od 1 mg do 2 mg raz na dobę. Jeśli reakcja pacjenta na leczenie dawką 4 mg preparatu Trandolapril Arrow jest niezadowolająca, należy rozważyć leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Zaburzenia czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego

Po ostrym zawale mięśnia sercowego leczenie można rozpocząć już w trzeciej dobie, o ile osiągnięto konieczne warunki leczenia (stan stabilny hemodynamicznie, opanowanie niedokrwienia resztkowego), ale nie później niż w siódmej dobie po ostrym zawale. Dawka początkowa musi być mała (patrz punkt 4.4), szczególnie u pacjentów z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym na początku leczenia. 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 należy rozpocząć w szpitalu pod ścisłą kontrolą lekarską, zwłaszcza ciśnienia tętniczego. W zależności od tolerancji preparatu przez pacjenta (może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze), można czasowo zaprzestać zwiększania dawki.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, należy dokładnie ocenić jednocześnie stosowane leczenie hipotensyjne, z zastosowaniem leków rozszerzających naczynia krwionośne, w tym azotanów oraz leków moczopędnych i jeśli to możliwe zmniejszyć ich dawkę. Dawkę produktu leczniczego Trandolapril Arrow można zmniejszyć tylko wtedy, jeśli opisane powyżej postępowanie okazało się nieskuteczne lub nie może być zastosowane.

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

Uprzednie stosowanie leków moczopędnych

U pacjentów z ryzykiem wynikającym z dużej aktywności 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 Arrow 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 Arrow i (lub) pętłowego 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 lekarską w szpitalu.

Dostosowanie dawki w zaburzeniach 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), dawka wynosi 0,5 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.

Nadciśnienie naczyniowo - nerkowe

Dawka początkowa wynosi 0,5 mg na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zmniejszenie klirensu metabolicznego związku macierzystego – trandolaprylu i czynnego metabolitu - trandolaprylatu powoduje duże zwiększenie stężenia trandolaprylu w osoczu oraz, w mniejszym stopniu, zwiększenie stężenia trandolaprylatu. Leczenie produktem leczniczym Trandolapril Arrow 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. Jednak, ponieważ niektórzy pacjenci w podeszłym wieku mogą być szczególnie wrażliwi na działanie inhibitorów ACE, zaleca się stosowanie małych dawek na początku leczenia oraz monitorowanie ciśnienia tętniczego i czynności nerek.

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

Dzieci

Nie badano stosowania produktu leczniczego Trandolapril Arrow u dzieci i dlatego nie zaleca się podawania w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na trandolapryl, którąkolwiek substancję pomocniczą lub którykolwiek inny inhibitor ACE.
- Obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk Quincke'go) związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

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

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym rzadko obserwuje się objawowe niedociśnienie. U pacjentów z nadciśnieniem 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. Znaczące pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron występuje w niektórych zaburzeniach, innych niż niedobór objętości wewnątrznaczyniowej, takich jak zwężenie tętnicy nerkowej, niewydolności serca, marskości wątroby z obrzękiem i (lub) wodobrzuszem.

U pacjentów z niewydolnością serca z współistniejącą niewydolnością nerek lub bez obserwowano objawowe niedociśnienie. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia należy dokładnie monitorować w okresie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki. Podobne środki ostrożności należy zastosować u pacjentów z chorobą niedokrwienną 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.

W przypadku towarzyszącej bradykardii może być konieczne dożylne podanie atropiny.

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.

Wczesniejsze podawanie leków moczopędnych

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku wczesniejszego podawania leków moczopędnych.

Zaleca się zakończenie podawania leków moczopędnych na 72 godziny przed rozpoczęciem leczenia trandolaprylem i (lub) rozpoczęcie leczenia od dawki dobowej 0,5 mg. Dawkę należy dostosowywać w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Jeśli kontynuowanie podawania leków moczopędnych jest konieczne, wymagany jest nadzór lekarza.

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo - nerkowym

Leczenie nadciśnienia naczyniowo - nerkowego prowadzi się poprzez rewaskularyzację.

Jednakże inhibitory ACE można stosować dopóty, dopóki nie będą osiągnięte korzystne skutki rewaskularyzacji albo jeśli zabieg nie będzie przeprowadzany. Ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek jest zwiększone, jeśli pacjentom z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej podawane są inhibitory ACE. Leki moczopędne mogą dodatkowo zwiększać to ryzyko. Może wystąpić niewydolność nerek z jedynie niewielkimi zmianami stężenia

kreatyniny w osoczu, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Leczenie takich pacjentów należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych, pod ścisłym nadzorem lekarza, od podawania małych dawek i ostrożnie dostosowywać dawkę. W pierwszych tygodniach leczenia należy odstawić leki moczopędne oraz monitorować czynność nerek i stężenie potasu w osoczu.

Niedociśnienie w ostrym zawałe mięśnia sercowego

Leczenia trandolaprylem nie wolno rozpoczynać u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego zagrożonych dalszym poważnym pogorszeniem się stanu hemodynamicznego po zastosowaniu leku rozszerzającego naczynia krwionośne. Są to pacjenci z ciśnieniem skurczowym ≤ 100 mm Hg oraz pacjenci we wstrząsie kardiogennym.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, należy zachować ostrożność podczas stosowania trandolaprylu u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa. W przypadkach istotnych pod względem hemodynamicznym 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 leku. 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 ostrym zawałe 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.

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, ale jest to szczególnie prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Rzadko zdarza się, aby obrzęk naczynioruchowy wystąpił po raz pierwszy po długotrwałym leczeniu inhibitorem ACE.

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.

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).

Bardzo rzadko informowano o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez takich objawów); w niektórych przypadkach nie wystąpił wcześniejszy obrzęk naczynioruchowy twarzy, a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano na podstawie badań tomografii komputerowej brzucha, badań ultrasonograficznych lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustępowały po odstawieniu inhibitorów ACE. U pacjentów z bólem brzucha leczonych inhibitorami ACE należy w diagnostyce różnicowej wziąć pod uwagę obrzęk naczynioruchowy jelit.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych hemodializie

Informowano o reakcjach rzekomoanafilaktycznych u pacjentów dializowanych z zastosowaniem wysokoprzepływowości błon dializacyjnych (np. AN 69) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE. U pacjentów tych należy rozważyć zastosowanie innego typu błony dializacyjnej lub leku przeciw nadciśnieniowego z innej grupy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy LDL z użyciem siarczanu dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomo anafilaktyczne. Reakcji takich unikano czasowo odstawiając inhibitor ACE przed każdą aferezą.

Odczulanie

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomo anafilaktyczne. U tych pacjentów reakcji takich unikano, gdy inhibitory ACE czasowo odstawiano, ale nawracały 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 żółtaczk 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 prokaimidem 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 oporne na intensywną 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

Informowano o występowaniu kaszlu w związku ze stosowaniem inhibitorów ACE. Charakterystyczny kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po odstawieniu leku. W rozpoznaniu różnicowym kaszlu należy uwzględnić kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulenia środkami powodującymi niedociśnienie, trandolapryl może blokować wytwarzanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeśli występuje niedociśnienie i uważa się, że jest spowodowane tym mechanizmem, można je wyrównać zwiększając objętość wewnątrznaczyniową.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym trandolaprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do pacjentów zagrożonych wystąpieniem hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, pogorszeniem czynności nerek, pacjenci w wieku powyżej 70 lat, pacjenci z cukrzycą, z towarzyszącymi zaburzeniami, zwłaszcza odwodnieniem, ostrym niewyrównaniem czynności serca, kwasicą metaboliczną 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 preparatów, 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 preparatami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE należy dokładnie monitorować glikemię (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Lit

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

Na ogół nie zaleca się podawania produktu leczniczego Trandolapril Arrow w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas i solami potasu (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone, którego należy unikać, patrz punkt 4.4.

Leki moczopędne

Zastosowanie leku moczopędnego u pacjenta otrzymującego trandolapryl zazwyczaj powoduje addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe.

U pacjentów już otrzymujących leki moczopędne, zwłaszcza jeśli leczenie diuretykami zostało rozpoczęte niedawno, może niekiedy wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego i/lub przednerkowa niewydolność nerek po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Możliwość wystąpienia objawowego niedociśnienia związanego z zastosowaniem trandolaprylu można ograniczyć odstawiając lek moczopędny przed rozpoczęciem stosowania trandolaprylu lub rozpoczynając leczenie od mniejszych dawek inhibitora ACE (patrz punkt 4.4).

Suplementy potasu, leki moczopędne oszczędzające potas lub substytuty soli zawierające potas

Chociaż w badaniach klinicznych stężenie potasu zazwyczaj utrzymywało się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów wystąpiła hiperkaliemia. Do czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii zalicza się niewydolność nerek, cukrzycę oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas. Użycie suplementów potasu, leków moczopędnych

oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Trandolapryl podawany z lekiem moczopędnym powodującym utratę potasu może zmniejszać hipokaliemię wywołaną przez lek moczopędny.

Lit

Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów ACE informowano o odwracalnym zwiększeniu stężenia litu w surowicy i jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu oraz nasilać już zwiększoną toksyczność litu związaną ze stosowaniem inhibitorów ACE. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania trandolaprylu i litu, ale jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Allopurynol, prokainamid, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy
Stosowane jednocześnie z inhibitorami ACE mogą zwiększać ryzyko leukopenii.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy = 3 g/dobę
Przewlekłe podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitora ACE. Niesteroidowe leki przeciwzapalne i inhibitory ACE wywierają addycyjne działanie na zwiększenie stężenia potasu w surowicy i mogą spowodować pogorszenie się czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. Rzadko dojść może do ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak osoby w podeszłym wieku lub odwodnione.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne podawanie tych leków może nasilić hipotensyjne działanie trandolaprylu. Stosowanie w skojarzeniu z triazotanem glicerolu i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może spowodować dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ leki znieczulające
Jednoczesne stosowanie pewnych preparatów znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych oraz inhibitorów ACE może spowodować dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Należy dokładnie monitorować pacjentów.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilić działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Wystąpienie tego zjawiska wydaje się być bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, azotany
Trandolapryl można stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach stosowanych w kardiologii), lekami trombolitycznymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne i (lub) azotanami.

Stosowanie wysokoprzepływowch błon poliakrylonitrylowych w hemodializie

Zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych w przypadku stosowania wysokoprzepływowch błon poliakrylonitrylowych podczas hemodializy u pacjentów leczonych

inhibitorami ACE. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych z tej grupy, nie należy stosować błon tego typu u dializowanych pacjentów leczonym inhibitorami ACE.

Brak interakcji z innymi produktami leczniczymi u zdrowych ochotników

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych podczas stosowania trandolaprylu w skojarzeniu z digoksyną, furosemidem, nifedypiną, glibenklamidem, propranololem lub cymetydyną. Trandolapryl nie wpływał na właściwości przeciwzkrzepowe warfaryny.

Nie zaobserwowano interakcji klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego, gdy preparat Trandolapril Arrow podawano jednocześnie z lekami trombolitycznymi, aspiryną, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, antagonistami wapnia, azotanami, lekami przeciwzkrzepowymi, lekami moczopędnymi lub digoksyną.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (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. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3).

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania trandolaprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Trandolapril Arrow, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

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

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. U niektórych osób inhibitory ACE mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, po zwiększeniu dawki, po zamianie dotychczas stosowanego leku 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

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia trandolaprylem i innymi inhibitorami ACE. Częstość występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nie znana (nie możliwa do ustalenia na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu
bardzo rzadko: hamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, eozynofilia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, choroba auto-immunologiczna.

Zmiany w obrazie krwi występują częściej w pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów z kolagenozami naczyń, takimi jak toczeń rumieniowaty i twardzina oraz podczas jednoczesnego stosowania leków, które również mogą powodować zmiany obrazu krwi (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Informowano o pojedynczych przypadkach niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G-6-PD).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

bardzo rzadko: hipoglikemia.

Zaburzenia układu nerwowego i psychiczne:

często: ośrodkowe zawroty głowy, bóle głowy
niezbyt często: wahania nastroju, parestezje, obwodowe zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia snu
rzadko: stany splątania, senność, depresja, zaburzenia równowagi, drgawki mięśniowe, nerwowość, szумы uszne, niewyraźne widzenie.

Zaburzenia serca i naczyniowe:

często: objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie)
niezbyt często: zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy, zapewne wtórne do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, częstoskurcz, objaw Raynauda.

W sporadycznych przypadkach w początkowym okresie leczenia lub po zwiększeniu dawki trandolaprylu i (lub) leku moczopędnego może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Obserwuje się to zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka, tj. pacjentów z niedoborem sodu lub hipowolemią po leczeniu preparatami moczopędnymi, z niewydolnością serca oraz ciężkim nadciśnieniem lub nadciśnieniem pochodzenia nerkowego. Mogą wystąpić objawy, takie jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia, zaburzenia widzenia, którym w rzadkich przypadkach towarzyszy utrata świadomości (omdlenie).

Podczas stosowania inhibitorów ACE zgłaszano pojedyncze przypadki częstoskurczu, kołatania serca, zaburzeń rytmu serca, bólu w klatce piersiowej, dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego, przejściowych napadów niedokrwienych i udarów związanych ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego.

Jeśli trandolapryl podaje się pacjentom z ostrym zawałem mięśnia sercowego, sporadycznie wystąpić może blok przedsionkowy-komorowy II° lub III° i (lub) ciężkie niedociśnienie oraz (lub) niewydolność nerek, a w rzadkich przypadkach wstrząs kardiogeny, zwłaszcza w ciągu pierwszej

doby.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

często: kaszel
niezbyt często: duszność, zapalenie błony śluzowej nosa, ból gardła, chrypka
bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, nacieczenie płuc, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit:

często: biegunka, wymioty
niezbyt często: nudności, bóle brzucha i niestrawność, jadłowstręt
rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, brak łaknienia
bardzo rzadko: zapalenie trzustki, zapalenie wątroby - zarówno wątrobowokomórkowe, jak i cholestatyczne, żółtaczkę, obrzęk naczynioruchowy jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

niezbyt często: wysypka, świąd
rzadko: nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy: rzadko informowano o obrzęku naczynioruchowym twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4), pokrzywka, łysienie, łuszczyca
bardzo rzadko: potliwość, pęcherzyca, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło, zaczerwienie twarzy, oddzielanie się paznokcia od łożyska, nasilenie choroby Raynauda.

Może wystąpić zespół składający się z jednego lub więcej z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń krwionośnych, bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przyspieszony odczyn opadania krwinek (OB), eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy dermatologiczne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

często: zaburzenia czynności nerek
rzadko: mocznica, ostra niewydolność nerek, białkomocz
bardzo rzadko: skąpomocz/bezmocz, bakteryjne śródmiąższowe zapalenie nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

niezbyt często: impotencja
rzadko: ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

niezbyt często: zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie
rzadko: nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
częstość nieznana: gorączka.

Badania diagnostyczne:

niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperkaliemia
rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, hiponatremia.

Działania niepożądane zgłaszane dla inhibitorów ACE jako grupy (częstość nie podana):

Badania diagnostyczne:

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu.

Zaburzenia serca:

Dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo - komorowy, bradykardia, zatrzymanie akcji serca, tachykardia.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Pancytopenia.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie języka, skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niedrożność jelit.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne, martwicze oddzielenie się naskórka, wykwity łuszczykopodobne i łysienie.

Zaburzenia naczyniowe:

Krwotok mózgowy, przemijające niedokrwienie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Żółtaczka zastoinowa, zapalenie wątroby.

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 II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Jeśli lek 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: inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty proste
Kod ATC: C09 AA10

Produkt leczniczy Trandolapril Arrow 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 Arrow 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.

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 Arrow stan równowagi dynamicznej osiągnąć 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 osiągnany jest średnio po czterech dniach, bez względu na stopień niewydolności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Objawy w badaniach nieklinicznych obserwowano tylko po podawaniu dawek większych od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi, co powoduje niewielkie odniesienie do stosowania klinicznego. Do obserwowanych objawów należą: niedokrwistość, podrażnienie żołądka i powstawanie wrzodów.

W badaniach nad toksycznym wpływem na rozrodczość zaobserwowano zaburzenia rozwoju nerek u młodych szczurów, ze zwiększoną częstością występowania poszerzenia miedniczek nerkowych po podaniu dawek przynajmniej 10 mg/kg/dobę, bez dalszego wpływu na rozwój potomstwa.

Trandolapryl nie był mutageny ani karcinogeny.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumarany

Skład korpusu i wieczka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Błękit brylantowy FCF (E 133).
Erytrozyna (E 127)
Czerwień Allura (E 129)
Żelatyna

Tusz:

Szelak
Glikol propylenowy
Woda oczyszczona
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 50, 56, 98 i 100 kapsułek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z miejscowymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Arrow Poland S.A., Al. Jana Pawła II 23, 00-854 Warszawa, Polska

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

14477

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

20.10.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.04.2010