

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Трандолаприл ПхармаС 0,5 mg капсули
Трандолаприл ПхармаС 2 mg капсули
Трандолаприл ПхармаС 4 mg капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Трандолаприл ПхармаС 0,5 mg капсули: една капсула содржи 0,5 mg трандолаприл.
Трандолаприл ПхармаС 2 mg капсули: една капсула содржи 2 mg трандолаприл.
Трандолаприл ПхармаС 4 mg капсули: една капсула содржи 4 mg трандолаприл.

Помошни супстанции:

Лактоза хидрат

За целосен список на помошните супстанции, видете поглавје 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Капсула, тврда

Трандолаприл ПхармаС 0,5 mg капсули

Тврди желатински капсули, со големина „4“, непровидни, капсулната капа е со жолта боја, а капсулното тело со црвена боја. Капсулите се исполнети со бел до скоро бел гранулиран прав. На жолтата непровидна капсулна капа има принтана ознака „F“ со црно мастило, а на црвеното непровидно капсулно тело принтана ознака „03“.

Трандолаприл ПхармаС 2 mg капсули

Тврди желатински капсули, со големина „4“, непровидни, капсулната капа и тело се со црвена боја. Капсулите се исполнети со бел до скоро бел гранулиран прав. На црвената непровидна капсулна капа има принтана ознака „F“ со црно мастило, а на црвеното непровидно капсулно тело има принтана ознака „06“.

Трандолаприл ПхармаС 4 mg капсули

Тврди желатински капсули, со големина „2“, непровидни, капсулната капа има темна кафено-црвенкаста боја, а капсулното тело црвена боја. Капсулите се исполнети со бел до скоро бел гранулиран прав. На темнокафено-црвенкастата непровидна капа има принтана ознака „F“ со црно мастило, а на црвеното капсулно тело има принтана ознака „07“.



4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

- Блага или умерена хипертензија
- Лева вентрикуларна дисфункција по инфаркт на миокард

Трандолаприл го зголемува степенот на преживување по инфаркт на миокардот кај пациенти со лева вентрикуларна дисфункција (фракција на истиснување $\leq 35\%$) со или без симптоми на срцева слабост и/или со или без резидуална исхемија.

Долготрајната примена на трандолаприл значително ја намалува смртноста кај пациентите предизвикана од кардиоваскуларни нарушувања и го намалува ризикот од ненадејна смрт и тешка срцева слабост.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Возрасни

Хипертензија

Кај возрасни пациенти, кои не примаат диуретици, немаат срцево, ренално или хепатално заболување, вообичаена почетна доза е 0,5 mg трандолаприл еднаш дневно. Со примена на доза од 0,5 mg, терапевтски одговор се постигнува само кај помал број на пациенти. Поради тоа дозата треба постепено да се зголемува во зависност од терапевтскиот одговор, во временски интервал од 2 до 4 седмици, до максималната дозволена доза која изнесува 4 mg трандолаприл еднаш дневно.

Дозата за одржување изнесува од 1 до 2 mg трандолаприл еднаш дневно. Ако не се постигне задоволителен терапевтски одговор со доза од 4 mg, потребно е да земе во превид лекување со комбинирана терапија.

Лево вентрикуларна дисфункција по инфаркт на миокард

Лекувањето може да почне третиот ден по инфаркт на миокардот. Почетната доза е 0,5 mg еднаш дневно. Потоа дозата постепено се зголемува до максимална доза 4 mg еднаш дневно. Зголемувањето на дозата привремено може да се прекине (на пример: ако се појави симптоматска хипотензија), во зависност од подносливоста на лекот.

Ако се појави хипотензија треба да се провери и по потреба да се намалат дозите на сите додадени антихипертензивни лекови, на пример: вазодилататори, нитрати и диуретици.

Дозата на трандолаприл треба да се намали само ако горенаведените мерки не се делотворни или не може да се спроведат.



Постари пациенти

Дозирањето кај постарите пациенти е еднакво како кај возрасните пациенти. Кај постарите пациенти со нормална функција на бубрезите и црниот дроб не е потребно прилагодување на дозата. Постарите пациенти кои истовремено примаат диуретици, а имаат срцево, ренално или хепатално заболување, лекот треба да се дозира внимателно. Дозата треба да се титрира во зависност од индивидуалниот терапевтски одговор на пациентот.

Претходно лекување со диуретици

Кај пациентите кај кои постои ризик од стимулација на системот ренин-ангиотензин (на пример: пациенти со недостаток на вода и сол), треба да се прекине терапијата со диуретикот, 2 до 3 дена пред да започне лекувањето со трандолаприл во доза од 0,5 mg, за да се намали веројатноста од појава на симптоматска хипотензија. Ако е потребно, понатаму може да се продолжи со терапијата со диуретик.

Срцева инсуфициенција

Кај хипертензивни пациенти со срцева слабост, без разлика дали постои или не бубрежно нарушување, може да се појави симптоматска хипотензија во текот на лекувањето со АКЕ инхибитори. Лекувањето треба да се почне со доза од 0,5 mg трандолаприл еднаш дневно, а пациентите внимателно да се мониторираат во болнички услови.

Дозирање при намалена бубрежна функција

Кај пациентите со благо или умерено нарушување на бубрежната функција (клиренс на креатинин од 10-70 ml/min) се препорачуваат еднакви дози како кај возрасните и постарите лица. Кај пациентите со тешко нарушување на бубрежната функција (клиренс на креатинин < 10 ml/min) исто така се применуваат вообичаени дози како кај возрасните и постарите лица, но максималната дневна доза не смее да биде поголема од 2 mg. Лекувањето кај овие пациенти треба внимателно да се мониторира.

Дијализа: Не е со сигурност утврдено дали може да се отстранат со дијализа трандолаприлот или трандолаприлатот. Се претпоставува дека со дијализа може да се отстрани активната супстанција (трандолаприл) од циркулацијата и на тој начин да се наруши регулацијата на крвниот притисок. Поради тоа крвниот притисок треба внимателно да се контролира во текот на дијализата, а дозата на трандолаприл да се прилагоди по потреба.

Дозирање при намалена хепарна функција

Кај пациентите со тешко нарушување на хепарната функција, метаболниот клиренс на појдовната супстанција трандолаприл и на активниот метаболит трандолаприлат е



намален, а тоа доведува до зголемување на плазматското ниво на трандолаприл и помал раст на трандолаприлат. Од тие причини лекувањето со трандолаприл треба да започне со доза од 0,5 mg еднаш дневно, а се препорачува внимателен надзор на овие пациенти.

Деца

Лекувањето со трандолаприл не е испитувано кај деца и затоа неговата примена кај оваа возрасна популација не се препорачува.

4. 3. Контраиндикации

- Пречувствителност на трандолаприл
- Историја на ангиоедем по претходен третман со АКЕ инхибитори
- Наследен/идиопатски ангионевротски едем
- Бременост или доење (видете поглавје 4.4 и 4.6)
- Примена кај деца

4. 4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Трандолаприл не смее да се дава кај пациенти со аортна стеноза, опструктивна кардиомиопатија или опструкција на одливот предизвикана од други причинители.

Следење на реналната функција

Потребна е проверка на бубрежната функција пред почеток и за време на лекувањето. Ако бубрежната функција е нарушена или се применуваат високи дози, може да се појави протеинурија.

Намалена ренална функција

Кај пациентите со тешка ренална инсуфициенција дозата на трандолаприл треба да се намали и внимателно да се мониторира нивната состојба. Кај поголем број од пациентите бубрежната функција не се менува во текот на лекувањето. Влошување на бубрежната функција се случува кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, срцева слабост, еднострана или двострана стеноза на реналната артерија, при постоење на еден бубрег и по трансплантација на бубрег. Ако состојбата навреме се забележи, по прекин на лекувањето, нарушената ренална функција може да се нормализира. При истовремена примена на трандолаприл и диуретик кај хипертензивни пациенти без бубрежна болест, може да се појави благо и минливо зголемување на уреата и концентрацијата на креатинин во серумот. Во тој случај дозата на трандолаприл треба да се намали и/или да се прекине примената на диуретик. Кај пациентите со бубрежна инсуфициенција постои ризик од појава на хиперкалемија и поради тоа е потребна редовна контрола на нивото на електролити. Може да се појави и протеинурија.

Намалена функција на хепарот



Бидејќи трандолаприлот е пролек кој во хепарот се метаболизира во активен метаболит трандолаприлат, пациентите со хепатални нарушувања треба внимателно да се мониторираат.

Симтоматска хипотензија

Симтоматска хипотензија ретко се појавува по земањето на почетна доза или по покачување на дозата на трандолаприл кај пациенти со некомплицирани хипертензија. Поголема веројатност за појава на симптоматска хипотензија се сретнува кај пациенти со недостаток на соли и течности поради долготрајна примена на диуретик, намален внес на соли, дијализа, пролив или повраќање. Поради тоа, пред почеток на лекувањето со трандолаприл треба да се надокнади недостатокот на соли и течности, а терапијата со диуретик да се прекине. Во случај на симптоматска хипотензија, пациентот треба да се легне на грб и по потреба да се надоместат течностите со интравенска инфузија на физиолошки раствор. Во случај на брадикардија може да се примени интравенски атропин. По воспоставување на нормален волумен на крв и крвен притисок, лекувањето со трандолаприл може да се продолжи.

Оперативни зафати/анестезија

За време на оперативен зафат или анестезија со анестетици кои имаат хипотензивно дејство, трандолаприлот може да го блокира создавањето на ангиотензин II кој се создава при компензаторно лачење на ренин. Хипотензијата предизвикана од наведениот механизам се регулира со соодветни постапки.

Агранулоцитоза и депресија на коскената срцевина

Кај пациентите лекувани со АКЕ инхибитори ретко се забележува појава на агранулоцитоза и депресија на коскената срцевина. Овие појави се почести кај пациентите со намалена бубрежна функција, особено ако имаат и придружни болести на врзивното ткиво на крвните садови (на пример: еритемски лупус и склеродермија) и се препорачува редовно следење на белата крвна слика и протеините во урината, особено ако имаат и нарушена ренална функција и истовремено употребуваат други лекови, како кортикостероиди и антиметаболити.

Хиперкалиемија

Зголемување на серумските концентрации на калиум ретко се забележува кај хипертензивните пациенти. Ризик факторите за појава на хиперкалиемија се: бубрежна инсуфициенција, примена на диуретици кои го штедат калиумот, истовремена примена на лекови за хипокалиемија, шеќерна болест и/или лево вентрикуларна дисфункција по инфаркт на миокардот.



Ангиоедем

Во ретки случаи примената на АКЕ инхибитори (како што е трандолаприл) може да предизвика појава на ангиоедем кој се отчитува преку отекување на лицето, екстремитетите, јазикот, гласните жици, и/или грлото. Во ваков случај веднаш треба да се прекине терапијата со трандолаприл, а пациентите внимателно да се мониторираат додека да исчезнат симптомите.

Ангиоедемот на лицето вообичаено спонтано поминува. Во случај кога едемот, освен лицето ги зафаќа и гласните жици, е особено опасна состојба бидејќи може да предизвика опструкција на дишните патишта.

Во случај на ангиоедем на јазикот, гласните жици или грлото, веднаш треба да се примени 0,3 - 0,5 mg раствор на адреналин (1:1000) субкутано, како и други терапевтски постапки, ако е потребно.

Кај пациентите со идиопатски ангиоедем во анамнеза, трандолаприлот треба да се применува внимателно, а неговата примена е контраиндицирана ако ангиоедемот се појавил како несакано дејство од некој АКЕ инхибитор (видете поглавје 4.3).

Ангиоедемот предизвикан од примена на АКЕ инхибитори почесто се јавува кај пациентите од црната раса, во споредба со оние од останатите раси.

Кај пациентите третирани со АКЕ инхибитори може да се забележи и појава на интестинален ангиоедем. Кај овие пациенти постои абдоминална болка (со или без гадење или повраќање).

Кашлица

За време на терапијата со АКЕ инхибитори може да се појави сува, непродуктивна кашлица која се повлекува по прекин на терапијата.

Наследни нарушувања

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки херeditарни проблеми со нетолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефициенција, или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

Бременост

Во текот на бременоста не се препорачува почеток на терапија со АКЕ инхибитори. Ако терапијата со АКЕ инхибитори не е есенцијална, потребно е во случај на планирана бременост, да се замени со некоја друга антихипертензивна терапија која е безбедна за примена во бременост. Ако е дијагностицирана бременост, терапијата со АКЕ инхибиторите треба да се прекине веднаш и ако е можно да се продолжи со друга терапија (видете поглавје 4.3 и 4.6).



4. 5. Интеркации со други лекови или други форми на интеракции

Интеракции со лекови

Истовремена примена на диуретици и други антихипертензивни лекови може да го зголеми антихипертензивното дејство на трандолаприлот.

Блокаторите на адренергичните рецептори може да се земаат заедно со трандолаприл само под зголемен лекарски надзор.

Диуретици кои го штедат калиумот (на пример: спиронолактон, амилорид, триамтерен) и други супстанции кои го зголемуваат нивото на калиумот може да го зголемат ризикот од појава на хиперкалиемија, особено кај пациентите со бубрежна инсуфициенција. Трандолаприл може да го ублажи губитокот на калиум предизвикан од примена на тиазидни диуретици. Ако е индицирана истовремена употреба на овие лекови, треба да се даваат внимателно со редовна контрола на серумската концентрација на калиум.

Антидијабетици

Како и кај другите АКЕ инхибитори, истовремена примена на трандолаприл и антидијабетици (инсулин или перорални хипогликемици) може да се потенцира хипогликемиското дејство на антидијабетикот и на тој начин да се зголеми ризикот од хипогликемија. Поради тоа кај дијабетичарите кои истовремено се лекуваат со хипогликемици и трандолаприл треба постојано да се следи нивото на шеќерот во крвта, особено на почетокот на лекувањето и по зголемување на дозата на АКЕ инхибиторот кај пациентите со нарушена функција на бубрезите.

Комбинации на лекови за кои е потребно посебно внимание

Кај пациентите кои се лекуваат со диуретици, особено ако лекувањето е почнато неодамна, трандолаприлот може да предизвика прекумерно намалување на крвниот притисок. Ризикот од појава на симптоматска хипотензија може да се намали со прекин на терапијата на диуретик неколку дена пред почетокот на примена на трандолаприл. Ако треба да се продолжи терапијата со диуретик, пациентот треба да биде под зголемен надзор, особено во почетниот период од терапијата со трандолаприл.

Како и кај другите антихипертензивни, со истовремена примена на невролептици или трициклични антидепресиви се зголемува ризикот од појава на ортостатска хипотензија.

Трандолаприл може да ја намали елиминацијата на литиум, па поради тоа серумските концентрации на литиум треба редовно да се контролираат.



За време на терапијата со АКЕ инхибитори забележани се анафилактоидни реакции со *високопермеабилните полиакрилнитрилни мембрани* кои се применуваат при хемодијализа. Ако АКЕ инхибиторите се препишуваат кај пациенти кои се на дијализа, треба да се избегнува примената на споменатите дијализни мембрани.

АКЕ инхибиторите може да го зголемат дејството на некои *анестетици*.

Истовремена примена на АКЕ инхибитори и *алопуринол, цитостатици или имunosупресивни лекови, кортикостероиди или прокаинамид* може да го зголеми ризикот од појава на леукопенија.

Нестероидни антиинфламаторни лекови може да го намалат антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите. При истовремена примена на нестероидни антиинфламаторни лекови и АКЕ инхибиторите забележано е адитивно дејство при зголемување на серумското ниво на калиум со можно влошување на бубрежната функција.

Антацидите ја намалуваат биорасположивоста на АКЕ инхибиторите.

Бидејќи симпатомиметиците може да го намалат антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите, пациентите треба внимателно да се мониторираат.

Кај пациентите со лево вентрикуларна дисфункција по инфаркт на миокардот не биле забележани клинички интеракции при истовремена примена на *трандолаприл и тромболитик, аспирин, бета-адренергични блокатори, блокатори на калциумовите канали, нитрати, антикоагуланти, диуретици и дигоксин*.

4. 6. Бременост и доење

Бременост

Не се препорачува употреба на АКЕ инхибитори за време на првото тримесечје од бременоста (видете поглавје 4.4). Контраиндицирана е употребата на АКЕ инхибитори за време на второто и третото тримесечје (видете поглавје 4.3 и 4.4). Пред почеток на лекувањето треба да се исклучи постоење на бременост, а за време на лекувањето треба спроведат соодветни контрацептивни мерки.

Епидемиолошките испитувања кои се однесуваат на ризикот за можна тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори во првото тримесечје од бременоста не донесоа заклучок. Сепак, не може да се исклучи можноста за благо зголемување на ризикот. Освен ако не се смета дека е неопходно продолжувањето на терапијата со АКЕ инхибиторот, на пациентите кои планираат бременост колку што е можно *поскоро*



треба да им се даде алтернативен антихипертензивен третман со утврден безбедносен профил за употреба при бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, треба веднаш да се прекине терапијата со АКЕ инхибитори и да се започне со соодветна алтернативна терапија.

Познато е дека изложување на терапија со некој АКЕ инхибитор за време на второто и третото тримесечје од бременоста предизвикува фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, нарушување на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија). Во случај да настанало изложување на АКЕ инхибитори во второто и третото тримесечје од бременоста, се препорачува да се направи проверка на бубрежната функција со ултразвук и проверка на черепот. Децата чии мајки земале АКЕ инхибитори треба внимателно да се следат поради можна појава на хипотензија.

Доење

Поради тоа што не постојат доволни информации за употребата на трандолаприл за време на доењето, не се препорачува употреба на трандолаприл и се преферираат други третмани со подобро утврдени безбедносни профили особено при доење на новороденче или предвремено родени бебиња.

4. 7. Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Имајќи ги во предвид фармаколошките својства на трандолаприлот не се очекуваат значителни влијанија. Но, кај некои пациенти АКЕ инхибиторите може да влијаат врз способноста за возење или ракување со машини, особено во почетната фаза на лекувањето, при промена на антихипертензивниот лек, или при истовремена примена на лекот со алкохол. Поради тоа не се препорачува да се вози или ракува со машини неколку часови по земањето на првата доза, односно по секое зголемување на дозата на лекот.

4. 8. Несакани дејства

Несаканите дејства пријавени при испитувања на долгорочните примени на трандолаприл во лекувањето на хипертензија (n=1049), а кои се појавиле најмалку кај 0,5% од пациентите се класифицирани според органските системи и честотата како *чести* ($> 1/100 \leq 1/10$) или *помалку чести* ($> 1/1000 \leq 1/100$).

Органски систем	Несакано дејство	Честота
Нарушување на нервниот систем	главоболка	често (2,3%)
	зашеметеност	често (1,7%)
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	кашлица	често (3,9%)



Срцеви нарушувања	палпитации	помалку често (0,7%)
Васкуларни нарушувања	хипотензија	помалку често (0,5%)
Гастро-интестинални нарушувања	мачнина	помалку често (0,5%)
Наручувања на кожата и поткожното ткиво	пруритус	помалку често (0,5%)
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	астенија	често (2,1%)
	слабост	помалку често (0,5%)

Состојба по инфаркт на миокард

Несаканите дејства пријавени при испитување на примената на трандолаприл кај пациентите со лево вентрикуларна дисфункција по инфаркт на миокардот во студијата TRACE (n=876) кои се јавиле со зачестеност поголема од 0,5 %. Несаканите дејства се класифицирани според органските системи и честотата како *чести* ($> 1/100 \leq 1/10$) или *помалку чести* ($> 1/1000 \leq 1/100$).

Органски системи	Несакани дејства	Честота
Нарушувања на нервниот систем	зашеметеност	често (1,9%)
Васкуларни нарушувања	хипотензија	често (2,1%)
Срцеви нарушувања	срцева слабост	помалку често (0,8%)
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	кашлица	често (3,9%)
Лабораториски истражувања	покачен креатинин	помалку често (0,6%)

Ретки несакани дејства

Следните несакани дејства се појавиле со помала зачестеност во испитувањата на трандолаприл (испитување на лекување на хипертензија [n=2520] и пациенти со преживеан инфаркт на миокардот [n=876]). Несаканите дејства се класифицирани според органските системи и честотата како *помалку чести* ($> 1/1000 \leq 1/100$) и *ретки* ($> 1/10000 \leq 1/1000$).

Органски системи	Несакани дејства	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дишни патишта	помалку често
	Инфекции на уринарниот систем, бронхитис, фарингитис	ретко
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Леукопенија, анемија, нарушување на тромбоцитите и леукоцитите	ретко



Нарушувања на имуниот систем	пречувствителност	ретко
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	хипергликемија, хипонатремија, хиперхолестеролемија, хиперлипидемија, хиперурикемија, гихт, анорексија, зголемен апетит, нарушување на ензимите	ретко
Нарушувања на нервниот систем	поспаност цереброваскуларни нарушувања, синкопа, миоклонус, парестезија, мигрена, мигрена без аура, нарушување на вкусот	помалку често ретко
Нарушувања на окото	блефаритис, коњуктивен едем, нарушен вид, проблеми со окото	ретко
Нарушување на увото и ушниот лавиринт	вртоглавица шум во увото	помалку често ретко
Срцеви нарушувања	палпитации инфаркт на миокардот, исхемија на миокардот, ангина пекторис, срцева слабост, вентрикуларна тахикардија, тахикардија, брадикардија	помалку често ретко
Васкуларни нарушувања	чувство на врелина хипертензија, ангиопатија, ортостатска хипотензија, периферно васкуларно нарушување, периферни васкуларни поремеќај, варикозни вени	помалку често ретко
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Воспаление на горните делови на респираторниот систем, конгестија на горниот дел од дишниот систем диспнеа, епистакса, воспаление на грлото, болка во грлото, продуктивна кашлица, нарушувања на дишењето	помалку често ретко
Гастроинтестинални нарушувања	мачнина, пролив, болка при варењето, опстипација, дигестивни нарушувања хематемеза, гастритис, абдоминална болка, повраќање, диспепсија, сува уста, надуеност	помалку често ретко
Хепато-билијарни нарушувања	хепатитис хипербилирубинемија	ретко
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	исип ангиоедем, псоријаза, хиперхидроза,	помалку често ретко



	егзем, акни, сува кожа, нарушување на кожата	
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Болка во грбот, грчеви, болка во екстремитетите артралгија, болка во коските, остеоартритис,	помалку често ретко
Ренални и уринарни нарушувања	бубрежна слабост, азотермија, полиурија, полакизурија	ретко
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	Еректилна дисфункција	помалку често
Вродени, семејни и генетски нарушувања	вродени нарушувања на артериите, ихтиоза	ретко
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	градна болка, периферен едем, слабост, чувство на необична состојба, едем, исцрпеност	помалку често ретко
Повреди, труења и процедурални компликации	повреда	ретко

Несакани дејства пријавени по пуштањето на лекот во промет и испитувањата во фаза IV

Поважните несакани дејства пријавени при употреба на трандолаприл се прикажани подолу, класифицирани според органските системи

Органски системи	Несакани дејства
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Агранулоцитоза, панцитопенија
Нарушувања на нервниот систем	Транзиторен исхемичен напад, церебрално крварење, нарушување на рамнотежата
Срцеви нарушувања	Атровентикларен блок, срцев арест, аритмија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Бронхоспазам
Гастроинтестинални нарушувања	илеус
Хепато-билијарни нарушувања	Панкреатитис, жолтица
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Алопеција, уртикарија, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	мијалгија
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	температура



Лабораториски истражувања	Висок креатинин во крвта, висока алкална фосфатаза во крвта, висока уреа во крвта, висока лактат дехидрогеназа во крвта, нарушувања на ЕКГ-то, ниски тромбоцити, хиперкалемија, хиперурикемија, резултати од лабораториските тестови надвор од нормалните граници, резултати од тестовите на хепарната функција надвор од нормалните граници, зголемени трансаминази, низок хемоглобин, низок хематокрит.
---------------------------	---

Подолу наведените несакани дејства се пријавени во текот на употребата на лекови од групата на АКЕ инхибитори:

Органски системи	Несакани дејства
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	хемолитичка анемија
Нарушувања на нервниот систем	збунетост
Нарушувања на окото	заматен вид
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	синуситис, ринитис, воспалени на гласните жици
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	eritema multiforme, дерматитис во облик на псоријаза

4. 9. Предозирање

Симптомите на предозирање со АКЕ инхибитори се следните: тешка хипотензија, шок, ступор, брадикардија, нарушена рамнотежа на електролитите и ренална слабост. При акутно предозирање се препорачува испирање на желудникот, следење на крвниот притисок и надомест на крв во случај на хипотензија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: АКЕ инхибитори

АТЦ код: C09AA10

Трандолаприл капулите содржат пролек трандолаприл, непептиден АКЕ инхибитор со карбоксилна, но без сулфхидрилна група во хемиската структура. Трандолаприлот брзо



се метаболизира, а потоа неспецифично се хидролизира во трандолаприлат, активен метаболит со силно и долготрајно дејство.

Трандолаприлатот цврсто се врзува за ангиотензин конвертирачкиот ензим и го заситува. Трандолаприлот ја намалува концентрацијата на ангиотензин II, алдостерон и атрискиот натриуретски фактор, а ја зголемува активноста на ренинот во плазмата и ја зголемува концентрацијата на ангиотензин I.

На тој начин трандолаприлот влијае на ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем кој има важна улога во регулација на крвниот притисок и волуменот на крвта и на тој начин делува антихипертензивно. При вообичаени терапевтски дози трандолаприлот го намалува крвниот притисок кај хипертензивните пациенти во лежечка и стоечка положба. Антихипертензивното дејство на трандолаприл започнува еден час по примената, максималното дејство се постигнува за 8 до 12 часа, а дејството трае најмалку 24 часа.

Со овие фармаколошки својства може да се објасни позитивното дејство на трандолаприл врз регресијата на срцевата хипертрофија со подобрување на дијастолната функција и еластичност на крвните садови кај човекот. Освен тоа, кај животните е докажано намалување на васкуларната хипертрофија.

5. 2. Фармакокинетски својства

По перорална примена трандолаприлот брзо се апсорбира (40 до 60 % од применетата доза), а храната не влијае на апсорпцијата.

Максималните концентрации на трандолаприл во плазмата се постигнуваат 30 минути по примената. Трандолаприлот брзо се елиминира од плазмата, а полувремето на елиминација е пократко од еден час.

Трандолаприлот се хидролизира во трандолаприлат, специфичен АКЕ инхибитор. Храната нема влијание на количината на создаден трандолаприлат. Максималните концентрации на трандолаприлат во плазмата се постигнуваат за 3 до 8 часа. Апсолутната биорасположивост на трандолаприлатот по земената доза трандолаприл изнесува 13%.

Над 80 % од трандолаприлот во плазмата е врзан за протеините, а тоа е независно од земената доза. Трандолаприлатот со голем афинитет се врзува за ангиотензин конвертирачкиот ензим и го заситува. Поголемиот дел од трандолаприлатот во плазмата исто така се врзува за албумините, но не ги заситува.



По повеќекратна примена, еднаш дневно, рамнотежна концентрација во плазмата на трандолаприлат се постигнува во просек за четири дена кај здрави доброволци и кај млади, односно постари хипертензивни пациенти. Полувремето на намалување на активноста на трандилаприлат (во однос на инхибиција на АКЕ) изнесува 16-24 часа. Полувремето на елиминација, во зависност од дозата, изнесува 47-98 часа. Долгото полувреме на елиминација се одразува на бавна дисоцијација на комплексот лек-АКЕ.

9 до 14 % од применетата доза на трандолаприл, се елиминира преку урината во облик на трандолаприлат, а незначителни количини на трандолаприл ($< 0,5\%$) се елиминираат преку урината во непроменет облик. По примената на радиоактивно обележан лек во урината на пациентите пронајдена е 33% радиоактивност, а во фецесот 66%. Бубрежниот клиренс на трандолаприлатот е пропорционален со клиренсот на креатинин.

Посебни групи на пациенти

Деца

Фармакокинетиката на трандолаприл не е потврдена кај пациенти помали од 18 години.

Постари пациенти и пол

Испитувањата на фармакокинетиката кај постарите пациенти (постари од 65 години), од двата пола, покажуваат дека концентрацијата на трандолаприл е зголемена кај оваа популација со хипертензија, но концентрацијата на трандолаприлат и АКЕ инхибицијата не се разликува од онаа кај помладите пациенти со хипертензија.

Фармакокинетиката на трандолаприл и трандолаприлат како и АКЕ инхибицијата се слични кај двата пола кај постари пациенти со хипертензија.

Раса

Не се забележани фармакокинетски разлики во однос на расата на испитаниците.

Нарушување на функцијата на бубрезите

Кај пациентите со креатинин клиренс од 30 ml/min или помал, концентрацијата на трандолаприл и трандолаприлат во плазмата е зголемена два пати, а бубрежниот клиренс е намален за околу 85%.

Кај пациентите со нарушена функција на бубрегот се препорачува прилагодување на дозата. По повеќекратна примена кај пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција рамнотежна концентрација се постигнува во просек за 4 дена независно од степенот на бубрежна инсуфициенција.



Нарушување на хепаталната функција

По перорална примена кај пациентите со блага до средно тешка алкохолна цироза на хепарот, измерената концентрација на трандолаприл и транолоаприлат во плазмата била девет односно два пати поголема од онаа кај здравите испитаници, но тоа не влијаело на инхибицијата на АКЕ. Треба да се разгледа употреба на пониски дози кај пациентите со хепарна инсуфициенција.

5. 3. Предклинички податоци за сигурноста на примената

Не постојат дополнителни значителни претклинички податоци освен оние кои се веќе наведени во другите делови на Збирниот Извештај за Особините на Лекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Трандолаприл ПхармаС 0,5 mg и 2 mg капсули

Помошни супстанции: лактоза хидрат; пченкарен скроб; натриум стеарил фумарат

Состав на капсулата: железен оксид жолт (E 172); еритрозин (E 127); титан диоксид (E 171); натриум лаурил сулфат; желатин

Принтана ознака: шелак; етанол, безводен; изопропанол; бутанол; пропилен гликол; амонијак, концентриран раствор; железен оксид црн (E 172); калиум хидроксид; пречистена вода

Трандолаприл ПхармаС 4 mg капсули

Помошни супстанции: лактоза хидрат; пченкарен скроб; натриум стеарил фумарат

Состав на капсулите: железен оксид црн (E 172); железен оксид жолт (E 172); еритрозин (E 127); титан диоксид (E 171), натриум лаурил сулфат; желатин

Принтана ознака: шелак; етанол, безводен; изопропанол; бутанол; пропилен гликол; амонијак, концентриран раствор; железен оксид црн (E 172); калиум хидроксид; пречистена вода

6.2. Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3. Рок на употреба

2 години.

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.



6.5. Пакување и содржина на пакувањето

Трандолаприл ПхармаС 0,5 mg капсули

56 капсули во PVC/PE/PVdC//Al блистер

Трандолаприл ПхармаС 2 mg капсули

28 капсули во PVC/PE/PVdC //Al блистер

Трандолаприл ПхармаС 4 mg капсули

28 капсули во PVC/PE/PVdC//Al блистер

6.6. Упатство за употреба и ракување и посебни мерки за отстранување на неупотребениот лек или отпадните материјали кои потекнуваат од лекот
Неупотребениот лек треба да се отстрани според локалните законски правила.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПхармаС Лекови дооел Скопје

Бул. 8-ми Септември бр. 2/2 локал /13 кат 4

1 000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

/

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

/

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

/

