

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тензотран 2 mg твърди капсули  
Tensotran 2 mg capsules, hard

20280017

38782 / 4.08.2017

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една твърда капсула съдържа 2 mg трандолаприл (*trandolapril*).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат, Е 110.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.  
Твърди желатинови капсули, червени.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Лека до умерено тежка артериална хипертония.  
Левакамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда.

Подобрява преживяемостта след инфаркт на миокарда при пациенти с левокамерна дисфункция (фракция на изтласкване  $\leq 35\%$ ) със или без симптоми на сърдечна недостатъчност и/или със или без остатъчна исхемия.

Продължителното лечение значимо намалява общата смъртност от сърдечно-съдови заболявания, което води до значително понижаване на риска от внезапна смърт и на случаите на тежка или резистентна на лечение сърдечна недостатъчност.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

##### Дозировка

##### Възрастни

##### *Артериална хипертония:*

При възрастни пациенти, неприемащи диуретици, без застойна сърдечна недостатъчност и без бъбречна или чернодробна недостатъчност, препоръчваната доза е 2 mg веднъж дневно. Дозата може да се удвои след 2 до 4 седмици, в зависимост от отговора на пациента. Обичайната поддържаща доза е 2 mg веднъж дневно. Максималната доза е 4 mg веднъж дневно. Ако отговорът на пациента при тази дозировка е все още незадоволителен, трябва да се разгледа възможността за комбинирано лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

##### *Левакамерна дисфункция след миокарден инфаркт:*

След инфаркт на миокарда, лечението може да започне още от третия ден. Започва се с дневна доза от 0,5 mg. Дозата трябва прогресивно да се увеличава, в зависимост от поносимостта, до максимум 4 mg дневно.

В случай на хипотония трябва внимателно да се прегледат всички съпътстващи симптоматични лекарствени продукти, като вазодилататори, нитрати и диуретици и ако е възможно да се понижат дозата им.



#### Пациенти в старческа възраст:

Дозировката при пациенти в старческа възраст е същата, както за възрастни. Не е необходимо понижаване на дозата при тези пациенти, ако са с нормална бъбречна и чернодробна функция. Тъй като някои пациенти в старческа възраст могат да бъдат особено чувствителни към ACE инхибитори се препоръчва в началото на терапията да се използват ниски дози и да се мониторира бъбречната функция и стойностите на артериалното налягане. При пациенти в старческа възраст, приемащи съпътстващо лечение с диуретици, със застойна сърдечна недостатъчност или с бъбречна или чернодробна недостатъчност е необходимо дозирането да се извършва с повишено внимание. Дозата трябва да се титрира в зависимост от стойностите на артериалното налягане.

#### Предхождаща диуретична терапия:

При пациентите с риск от стимулиране на ренин-ангиотензиновата система (напр. пациенти с обезводняване или натриев дефицит) приемът на диуретик трябва да се прекрати 2 - 3 дни преди започване на лечението с 0,5 mg трандолаприл, за да се ограничи рискът от симптоматична хипотония. Приложението на диуретика може да се поднови по-късно при нужда.

#### Сърдечна недостатъчност:

При пациентите с хипертония, които имат и застойна сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност, при лечение с ACE-инхибитори е наблюдавана симптоматична хипотония. При такива пациенти лечението трябва да започне с доза от 0,5 mg трандолаприл веднъж дневно под непосредствено лекарско наблюдение.

#### Дозировка при пациенти с увредена бъбречна функция:

При креатининов клирънс 0,2 - 0,5 ml/sec (10 - 30 ml/min), лечението трябва да се започне с дневна доза от 0,5 mg. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишена до 1 mg еднократно дневно. При креатининов клирънс под 0,2 ml/sec (10 ml/min) и при пациенти на хемодиализа дозата е 0,5 mg дневно като еднократна доза. При тези пациенти е необходимо редовно наблюдение на серумния калий и серумния креатинин.

При пациентите с креатининов клирънс 30 - 70 ml/min се препоръчва обичайната доза за възрастни и пациенти в старческа възраст.

#### Дозировка при пациенти с увредена чернодробна функция:

При пациенти с тежко увредена чернодробна функция, намален метаболитен клирънс на трандолаприл или на неговия активен метаболит трандолаприлат плазмените концентрации на трандолаприл се повишават значимо, а на трандолаприлат в по-малка степен. Поради това лечението трябва да започва с доза от 0,5 mg веднъж дневно под непосредствено лекарско наблюдение.

#### Деца:

Този продукт не се препоръчва за употреба при деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

#### Начин на приложение

По лекарско предписание. Приема се перорално.

#### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други ACE инхибитори или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Анамнеза за свръхчувствителност, включително ангиодем, свързана с приложение на ACE-инхибитори.
- Вроден или идиопатичен ангиодем.
- Втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).



- Едновременната употреба на Тензотран с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трандолаприл не трябва да се използва при пациенти с аортна стеноза или обструкция на изходящия поток от лявата камера.

##### *Нарушена чернодробна функция:*

Тъй като трандолаприл е предлекарство, което се метаболизира до активната си форма в черния дроб при пациенти с нарушена чернодробна функция се изискват особено внимание и строго мониториране.

##### *Симптоматична хипотония*

При пациенти с неусложнена хипертония в редки случаи след прилагане на първата доза трандолаприл или след повишаване на дозата се наблюдава симптоматична хипотония. По-вероятно е това да се наблюдава при пациенти със загуба на течности или соли вследствие на продължителна терапия с диуретици, ниско солева диета, диализа, диария или повръщане. Ето защо при тези пациенти преди началото на терапия с трандолаприл трябва да се прекрати терапията с диуретици и да се коригират загубите на течности и соли.

Подобни съображения са валидни и за пациенти с исхемични сърдечни нарушения или мозъчно-съдови заболявания, при които ексцесивното спадане на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

##### *Агранулоцитоза и потискане на функцията на костния мозък*

При пациенти на лечение с АСЕ инхибитори са наблюдавани агранулоцитоза и потискане на функцията на костния мозък. Тези реакции са по-чести при пациенти с бъбречни нарушения, особено тези със съдови колагенози.

При пациенти със съдови колагенози (например лупус еритематозус и склеродермия), особено свързаните с увредена бъбречна функция и съпътстваща терапия (конкретно с кортикостероиди и антиметаболити) трябва да се проследяват редовно белите кръвни клетки и протеина в урината.

##### *Ангиоедем*

Трандолаприл може да предизвика ангиоедем с оток на лицето, крайниците, езика, глотиса и/или ларинкса. АСЕ инхибиторите по-често причиняват ангиоедем при чернокожи, отколкото при нечернокожи пациенти.

При пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори е наблюдаван интестинален ангиоедем. Това трябва да се има предвид при пациенти с болка в областта на корема (със или без гадене или повръщане).

При пациенти с ангионевротичен оток лечението се прекратява незабавно, прилага се подходяща терапия и пациентът се мониторира до отзвучаване на отока.

Ангиоедемът на лицето обикновено отзвучава спонтанно. Оток, който засяга не само лицето, но и глотиса може да бъде животозастрашаващ, поради риск от обструкция на дихателните пътища.

Ангиоедем, обхващащ езика, глотиса и ларинкса изисква незабавна терапия с подкожно прилагане на 0,1 % адреналин (0,3 до 0,5 ml) и/или предприемане на други подходящи терапевтични мерки. При пациенти с анамнеза за идиопатичен ангионевротичен оток се изисква внимание; трандолаприл е противопоказан, ако ангионевротичният оток е лекарствена реакция вследствие на употреба на АСЕ-инхибитори (вж. точка 4.3).



### *Свръхчувствителност/ангиоедем*

Съпътстваща употреба на инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)

Пациенти, които приемат съпътстващо инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус), може да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (т. е. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5).

### *Пациенти с рено-васкуларна хипертония*

АСЕ инхибиторите могат да бъдат от полза при пациенти, на които предстои реваскуларизация (хирургично лечение на реноваскуларната хипертония) или ако извършването на такава процедура не е необходимо. Рискът от тежка артериална хипотония и бъбречна недостатъчност се увеличава при пациенти с установена едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, които се лекуват с АСЕ-инхибитори. Диуретиците могат допълнително да повишат риска. Понижена бъбречна функция може да се наблюдава дори при малки промени в серумния креатинин, особено при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия. При тези пациенти провеждането на лечение трябва да започне в болница под строг медицински контрол с ниски дози и внимателно коригиране на дозата. Диуретичното лечение трябва да бъде преустановено, бъбречната функция и серумния калий се наблюдават през първите седмици на лечение.

### *Общи*

При някои пациенти, които вече провеждат терапия с диуретици, особено ако лечението е започнато наскоро спадането на артериалното налягане в началото на терапията с трандолаприл може да бъде ексцесивно.

### *Оценка на бъбречната функция:*

Бъбречната функция на пациента трябва да се оцени преди започване на терапия с трандолаприл и по време на лечението. Възможна е появата на протеинурия при наличие на увредена бъбречна функция преди началото на лечението, както и при приложение на високи дози.

### *Пациенти с бъбречна недостатъчност:*

При пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min може да се наложи редуциране на дозата на трандолаприл; бъбречната им функция трябва да се наблюдава внимателно.

При пациенти с бъбречна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии, с един бъбрек, както и след бъбречна трансплантация съществува риск от нарушаване на бъбречната функция. При някои пациенти с хипертония, без диагностицирано бъбречно заболяване може да се наблюдава увеличение на серумните урея и креатинин, когато трандолаприл се прилага едновременно с диуретици. Може да се наблюдава протеинурия.

Допълнително при пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се отчита рискът от хиперкалиемия и редовно да се проследява статусът на електролитите.

### *Хиперкалиемия:*

При някои хипертоници, лекувани с АСЕ инхибитори, вкл. трандолаприл са наблюдавани повишени стойности на серумния калий. Вижте също точка 4.5.

По време на лечение с АСЕ инхибитори може да се наблюдава хиперкалиемия. Рискови фактори за развитие на хиперкалиемия са наличие на бъбречна недостатъчност, употреба на калий-съхраняващи диуретици, лекарства за терапия на хипокалиемия, хипоалдостеронизъм, наличие на захарен диабет и/или дисфункция на лявата камера след инфаркт на миокарда или тези пациенти, които употребяват лекарствени продукти, свързани с повишаване стойностите на калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол). Ако се счита за подходящо прилагането на описаните по-горе продукти се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).



#### *Хирургия/анестезия:*

При пациенти, подлежащи на хирургична интервенция или по време на анестезия, провеждана със средства, предизвикващи хипотония трандолаприл може вторично да блокира образуването на ангиотензин II до компенсаторното освобождаване на ренин.

#### *Бременност*

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Ако все пак терапията с АСЕ инхибитор се смята за наложителна, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на друго алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е необходимо се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### *Анфилактоидни и възможно свързани реакции*

##### *Десенсибилизация*

При пациенти, приемащи АСЕ инхибитори едновременно с десенсибилизираща терапия против животински отрови могат да се развият анафилактоидни реакции (в някои случаи животозаstrашаващи).

##### *Афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза)*

При пациенти, провеждащи LDL-афереза, които едновременно с това приемат АСЕ инхибитори са наблюдавани животозаstrашаващи анафилактоидни реакции.

##### *Кашлица:*

По време на лечение с АСЕ-инхибитори е възможна появата на суха и непродуктивна кашлица, която отзвучава след прекратяване приема на лекарствения продукт.

##### *Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на трандолаприл при деца не са изследвани.

##### *Помощни вещества*

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Оцветителят сънсет жълто (Е 110) в състава на продукта може да причини алергични реакции.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### *Диуретична терапия*

Комбинацията на диуретици с други антихипертензивни средства може да потенцира антихипертензивния отговор към трандолаприл. Адreno-блокери трябва да се комбинират с трандолаприл само при внимателно наблюдение.



Калий-съхраняващите диуретици (спиронолактон, амилорид, триамтерен) или калиевите добавки могат да увеличат риска от развитие на хиперкалиемия, особено при бъбречна недостатъчност, диабет, и/или левокамерна дисфункция след инфаркт на миокарда. В рандомизираното, плацебо-контролирано, с паралелни групи проучване TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) при пациенти, преживели остър инфаркт на миокарда с остатъчна левокамерна систолна дисфункция е наблюдавана хиперкалиемия като нежелано събитие при 5 % (0,2 % свързана) и при 3 % (несвързана) от индивидите съответно в трандолаприл и плацебо групите. Осемдесет (80 %) пациенти в това проучване получават диуретици. Вижте точка 4.4.

Трандолаприл може да смекчи загубата на калий, причинена от тиазидните диуретици.

#### *Антидиабетни средства*

Както при всички АСЕ инхибитори едновременната употреба на трандолаприл с антидиабетни лекарства (инсулин или перорални хипогликемични средства) може да усилва глюкозо-понижаващия ефект и да повиши риска от хипогликемия.

#### *Литий*

Трандолаприл може да понижи елиминирането на литий.

#### *Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### *Инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)*

Пациенти, получаващи съпътстващо инхибитори на mTOR, може да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

#### *Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)*

Пациенти, получаващи съпътстващо ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

#### *Други*

При пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори са наблюдавани анафилактични реакции към високо-пропускливи полиакрилонитрилни мембрани, използвани при хемодиализа. Както и с други антихипертензивни средства от този химически клас, тази комбинация трябва да се избягва, когато се предписват АСЕ-инхибитори на пациенти, провеждащи бъбречна диализа.

Както при всички антихипертензивни средства НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект на трандолаприл. При пациенти, лекувани с трандолаприл трябва по-често да се контролира артериалното налягане, когато се назначават или прекратяват за употреба НСПВС.

Хипотензивните ефекти на някои инхалационни анестетици могат да бъдат усилены от АСЕ инхибитори.

Алопуринол, цитостатици или имunosупресори, системни кортикостероиди или прокаинамид могат да повишат риска от левкопения, ако се използват едновременно с АСЕ инхибитори.

Антиацидите могат да намалят бионаличността на АСЕ инхибиторите.

Алкохолът повишава риска от хипотония.



Антихипертензивните ефекти на ACE инхибиторите могат да бъдат редуцирани от симпатомиметиците. Пациентите трябва да се мониторират внимателно.

Както при всички антихипертензивни средства комбинацията с невролептици или трициклични антидепресанти повишава риска от ортостатична хипотензия.

Не са наблюдавани клинични взаимодействия при пациенти с левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда, когато трандолаприл е прилаган успоредно с тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, калциеви антагонисти, нитрати, антикоагуланти или дигоксин.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Употребата на ACE-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказна (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след прием на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, въпреки това слабо повишен риск не може да бъде изключен. Пациентките, планиращи бременност трябва да преминават на подходяща алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с ACE инхибитори не се счита за крайно необходимо. При установяване на бременност лечението с ACE инхибитори се прекратява незабавно и се назначава подходяща алтернативна терапия.

Приемането на ACE инхибитори по време на втория и третия триместър от бременността води до фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидроамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). При лечение с ACE инхибитори по време на втория триместър от бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са били изложени на ACE инхибитори по време на бременността трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### Кърмене

Тъй като няма налична информация относно употребата на трандолаприл в периода на кърмене, трандолаприл не се препоръчва за употреба в този период, като се предпочита използването на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Като се имат предвид фармакологичните свойства на трандолаприл не се очаква особен ефект. Въпреки това при някои индивиди ACE инхибиторите могат да окажат влияние върху способността за шофиране или работа с машини, особено в началото на лечението, при преминаване от други лекарства или при едновременна употреба с алкохол.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Реакциите, считани за възможно свързани с трандолаприл са класифицирани по системно-органични класове и честота съгласно следната конвенция: чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), с неизвестна честота (нежелани лекарствени реакции от пост-маркетинговия опит; от наличните данни не може да се направи преценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в изходящия ред по отношение на тяхната сериозност, когато е било възможно сериозността да бъде оценена.



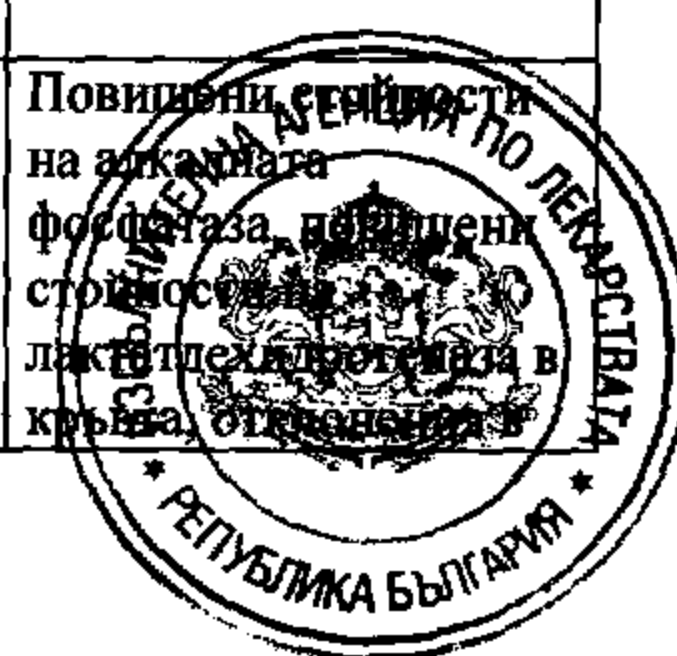
Следващата таблица показва нежеланите лекарствени реакции, съобщени при хипертония (n = 2520) и след прекаран инфаркт на миокарда (n = 876) в клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит с трандолаприл.

MedDRA SOC	Честота			
	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Инфекции на горните дихателни пътища	Инфекции на пикочните пътища, бронхит, фарингит	
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, анемия, тромбоцитни нарушения, нарушения на левкоцитите	Агранулоцитоза панцитопения, тромбоцитопения, понижени стойности на хемоглобина, понижени стойности на хематокрита
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Ендокринни нарушения				Хиперкалиемия
Нарушения на метаболизма и храненето			Хипергликемия, хипонатриемия, Хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хиперурикемия, подагра, анорексия, повишен апетит, отклонени стойности на ензимите	
Психични нарушения		Инсомния, понижено либидо	Халюцинации, депресия, нарушения на съня, тревожност, възбуда, апатия	
Нарушения на нервната система	Главоболие, световъртеж	Сомнолентност	Мозъчно-съдов инцидент, синкоп, миоклонус, парестезия, мигрена, мигрена без аура, дисгеузия	Преходни исхемични пристъпи, Мозъчен кръвоизлив, Нарушено равновесие
Нарушения на очите			Блефарит, конюнктивален оток, Визуални нарушения, Нарушения на очите	
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Тинитус	
Сърдечни нарушения		Палпитации	Инфаркт на миокарда, исхемия на миокарда, ангина пекторис, сърдечна недостатъчност, камерна тахикардия, тахикардия, брадикардия	Атриовентрикуларен блок, сърдечен арест, аритмия, отклонения в електрокардиограмата
Съдови нарушения	Хипотония*	Горещи вълни	Хипертония, ангиопатия, ортостатична хипотензия,	





MedDRA SOC	Честота			
	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
			периферни съдови нарушения, варикозни вени	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Възпаление на горните дихателни пътища, конгестия на горните дихателни пътища	Диспнея, епистаксис, възпаление на фаринкса, орофарингеална болка, продуктивна кашлица, респираторни нарушения	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, диария, гастроинтестинална болка, констипация, стомашно-чревни нарушения	Хематемеза, гастрит, абдоминална болка, повръщане, диспепсия, сухота в устата, флатуленция	Илеус, панкреатит
Хепатобилиарни и нарушения			Хепатит, хипербилирубинемия	Жълтеница, отклонения в чернодробните функционални тестове, повишени стойности на трансаминазите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиедем, псориазис, хиперхидроза, екзема, акне, суха кожа, кожни нарушения	Алопеция, уртикария, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болки в гърба, мускулни спазми, болки в крайниците	Артралия, болки в костите, остеоартрит	Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Бъбречна недостатъчност, азотемия, полиурия, полакиурия	Повишени стойности на уреята и креатинина в кръвта
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Еректилна дисфункция		
Вродени, фамилни и генетични нарушения			Вродени артериални малформации, ихтиоза	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Отпадналост, болка в областта на гърдите, периферен оток, необичайни чувства	Оток, умора	Пирексия
Изследвания				Повишени стойности на алкалната фосфатаза, повишени стойности на лактатдехидрогеназа в кръвта, отклонения в



MedDRA SOC	Честота			
	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
				стойностите на лабораторните тестове
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Наранявания	

\*По данни от клиничното проучване TRACE (n = 876) при пациенти с левокамерна дисфункция след инфаркт на миокарда хипотонията е честа, но при клиничните изпитвания проведени при пациенти с хипертония тя е нечеста (n = 2 520).

Следните нежелани реакции с неизвестна честота са докладвани с ACE инхибиторите, като клас.

Системо-органи класове	Нежелани събития
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Хемолитична анемия Еозинофилия и/или повишени стойности на ANA (антинуклеарните антитела)
<i>Нарушения на нервната система</i>	Състояние на конфузия
<i>Нарушения на очите</i>	Замъглено зрение
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Синузит Ринит Глосит
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Интестинален ангиоедем
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Еритема мултиформе Псориазиформен дерматит

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9. Предозиране

##### *Симптоми:*

Симптомите на предозиране са тежка хипотония, шок, ступор, брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

След предозиране пациентът трябва да се проследява внимателно, за предпочитане в интензивно отделение. Серумните електролити и серумният креатинин трябва да се определят често. Терапията зависи от тежестта на симптомите. Ако продуктът е погълнат наскоро се предприемат мерки за елиминиране на трандолаприл (напр. повръщане, стомашен лаваж, прилагане на адсорбенти и натриев сулфат).

При симптоматична хипотония, пациентът се поставя в легнало положение и се провежда възможно най-скоро терапия с физиологични солеви разтвори или други плазмени заместители. В интензивното отделение може да се проведе лечение с ангиотензин II. Брадикардията или тежките вазо-вагални реакции трябва да се лекуват с атропин. Поставя се пейсмейкър. Не е известно дали трандолаприлат може да бъде елиминиран от организма чрез хемодиализа.



## *Лечение*

Не съществува специфичен антидот при предозиране с трандолаприл.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори, АТС код - С09АА10

Трандолаприл е предлекарство, което бързо и неспецифично се хидролизира до неговия мощен дългодействащ активен метаболит без сулфхидрилна група, трандолаприлат (другите метаболити са неактивни) и действа като перорално-активен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор). Доказано е експериментално, че освен инхибиране на плазмения АСЕ, трандолаприл инхибира и тъканния АСЕ (особено съдовия, сърдечния и надбъбречния). Клиничното значение на тъканното АСЕ инхибиране при хора не е установено.

Ангиотензин-конвертиращият ензим е пептидил дипептидаза, която катализира трансформацията на ангиотензин I до вазоконстрикторния ангиотензин II и стимулира метаболизма на брадикинина до неактивни фрагменти.

Малки дози трандолаприл предизвикват мощно инхибиране на АСЕ, което намалява производството на ангиотензин II, намалява секрецията на алдостерон и повишава активността на плазмения ренин чрез инхибиране на негативната обратна регулация.

По този начин трандолаприл модулира ренин/ангиотензин/алдостероновата система, която играе важна роля в регулирането на кръвния обем и артериалното налягане.

Инхибирането на брадикининовото разграждане, освобождаването на простагландин и намалената активност на симпатиковата нервна система са други механизми на действие, които могат да бъдат от значение за съдоразширяващото действие на АСЕ инхибиторите.

Свойствата на трандолаприл могат да обяснят резултатите, получени в регресията на сърдечна хипертрофия с подобряване на диастолната функция и подобряване на артериалния комплайънс при хора. В допълнение при животни се наблюдава намаляване на съдовата хипертрофия.

Понижаването на периферното съпротивление, предизвикано от трандолаприл не се съпровожда от задържане на течности и сол и от тахикардия.

При пациенти с хипертония трандолаприл намалява систоличното и диастоличното артериално налягане. Трандолаприл притежава антихипертензивно действие, което е независимо от стойностите на плазмения ренин.

При хора антихипертензивният ефект на трандолаприл се проявява около 1 час след приложението и продължава най-малко 24 часа, което позволява дозиране веднъж дневно. Трандолаприл не оказва влияние върху денонощния ритъм на артериалното налягане (24-часов).

При хора антихипертензивният ефект е очевиден около 1 час след приложението и персистира не по-малко от 24 часа, което позволява дозиране веднъж дневно. Трандолаприл не оказва влияние върху циркадния (24 часов) ритъм на артериалното налягане.

Антихипертензивният ефект се поддържа по време на продължително лечение, без развитие на толерантност. Не се наблюдава ребаунд ефект след прекратяване на лечението. Трандолаприл води до по-високи резултати при оценяване качеството на живот.



Антихипертензивният ефект на трандолаприл се потенцира при комбиниране с диуретик или калциев антагонист.

Мултицентрово, плацебо-контролирано клинично проучване е проведено при пациенти с левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда. Общо 1 749 пациенти са рандомизирани да получават плацебо или трандолаприл от третия ден след острия миокарден инфаркт и са проследени в продължение най-малко 24 месеца.

Трандолаприл лечението намалява общата смъртност с 22 %, сърдечно-съдовата смъртност с 25 %, риска от внезапна смърт с 24 %, честотата на тежка или резистентна сърдечна недостатъчност с 29 % и повторния миокарден инфаркт с 14 %.

В сравнение с плацебо у пациентите на лечение с трандолаприл се наблюдават значително по-малко клинични симптоми на сърдечна недостатъчност, периферен оток, диспнея, ортопнея, пароксизмална нощна диспнея и умора.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение трандолаприл се абсорбира бързо. Абсорбираното количество е еквивалентно на 40 до 60 % от приложената доза и не се влияе от приема на храна. Около 36 % от абсорбираното количество се конвертира до трандолаприлат. След перорален прием на трандолаприл бионаличността на трандолаприлат е около 13 %.

Максимални плазмени концентрации на трандолаприл се наблюдават около 30 минути след приложението му.

### Разпределение - Биотрансформация - Елиминиране

Трандолаприл бързо се изчиства от плазмата с полуживот по-малко от 1 час.



Трандолаприл се хидролизира до активния метаболит трандолаприлат, специфичен АСЕ-инхибитор. Количеството образуван трандолаприлат не се повлиява от приема на храна. Максимална плазмена концентрация на трандолаприлат се достига 4 до 6 часа след прием.

Трандолаприлат се свързва с плазмените протеини в над 80 %. Той се свързва с висок афинитет и наситено с АСЕ. Трандолаприлат се свързва също ненаситено с албумина.

След многократен прием на трандолаприлат в еднократна дневна доза, steady state концентрации се достигат средно за 4 дни, както у здрави доброволци, така и у млади хипертоници и хипертоници в старческа възраст. Ефективният полуживот на трандолаприлат е между 16 и 24 часа.

Излъченият в урината неметаболизиран трандолаприлат, представлява 10 до 15 % от приложената доза трандолаприл. След перорално приложение на белязан продукт при хора 33 % от радиоактивността се установява в урината, а 66 % във фекалиите.

**Бъбречни нарушения:**

Бъбречният клирънс на трандолаприлат (около 70 ml/min) е пропорционален на креатининовия клирънс. Плазмените концентрации на трандолаприлат са значимо по-високи у пациенти с креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min и при пациенти на хемодиализа. При тези пациенти се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

След многократно приложение при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност равновесни концентрации също се достигат средно за 4 дни, независимо от степента на бъбречна недостатъчност.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Ефекти при неклинични проучвания са наблюдавани само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-високи от максималната експозиция при хора, които не са от съществено значение за клиничната употреба. Те включват анемия, стомашно дразнене и язви.

Проучвания за репродуктивна токсичност са установили засягане на бъбречното развитие при млади плъхове с повишена честота на случаите на дилатация на бъбречното легенче, след прилагане на дози от 10 mg/kg дневно, но нормалното развитие на потомството не е засегнато.

Трандолаприл не притежава мутагенна или карциногенна активност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Диметикон  
Микрокристална целулоза,  
Лактоза монохидрат  
Прежелатинизирано нишесте,  
Колоиден безводен силициев диоксид,  
Магнезиев стеарат  
*Състав на капсулата*  
Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Еритрозин (E127)  
Сънсет жълто (E110)



## **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3. Срок на годност**

5 години

## **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

## **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Твърди капсули от 2 mg в блистери от PVC/PE/PVDC/Al фолио.

По 10 броя твърди капсули в блистер.

По 3 блистера в картонена кутия.

## **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Актавис ЕАД,  
ул. "Атанас Дуков" № 29  
1407 София  
България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20080017

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30.01.2008 г.

Дата на последно подновяване: 04.03.2013 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

