

**Трандолаприл Галекс 2 mg, 4 mg капсули,  
ТВЪРДИ**

**Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard**

**Раздел 1.3.1  
КХП**



## Кратка характеристика на продукта

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трандолаприл Галекс 2 mg, 4 mg capsules, hard  
Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg капсули, твърди  
Trandolapril (Трандолаприл)

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа:

Трандолаприл 2 mg

Трандолаприл 4 mg

Всяка капсула съдържа 24 mg Лактоза монохидрат

Всяка капсула от 2 mg съдържа 1,26 mg: E110 Сънсет жълто FCF

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

2 mg: светло червено капаче и тяло с капсула размер No 2

4 mg: светло шведско оранжево капаче и тяло с капсула размер No 2

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лека или умерена хипертония.

Левокамерна дисфункция след инфаркт на миокарда.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Трандолаприл Галекс може да се приема преди, по време и след храна.

#### Възрастни

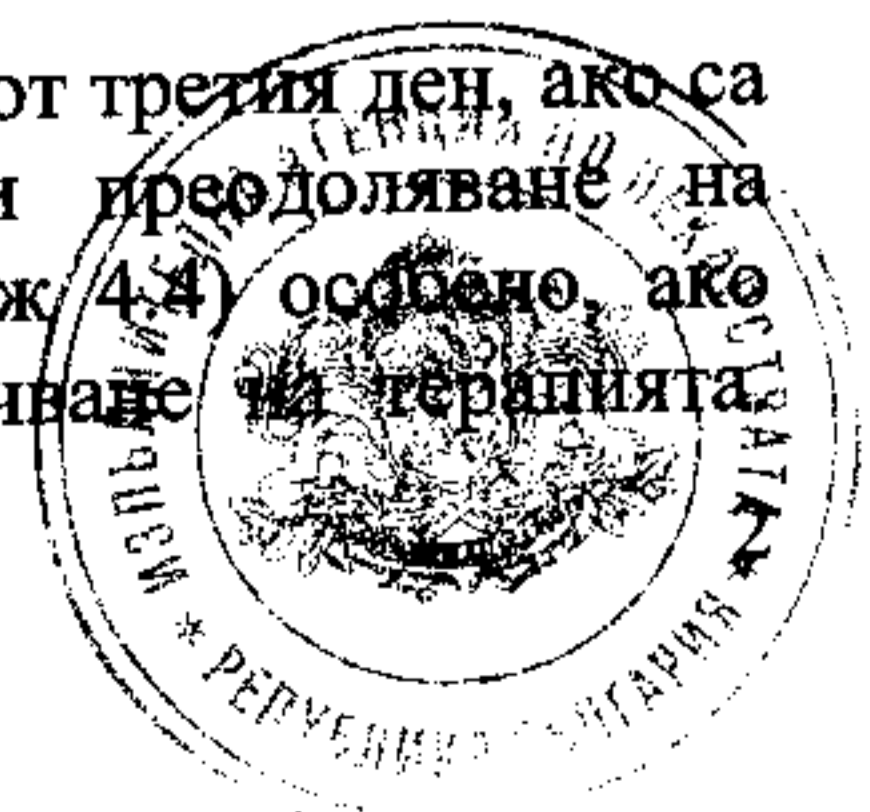
##### *Хипертония*

Препоръчителната начална доза за пациенти, които не приемат диуретици, нямат сърдечна, бъбречна или чернодробна недостатъчност, е 0,5 mg приета като еднократна дневна доза. С дозата от 0,5 mg се постига терапевтичен отговор при малко пациенти. Дозата може да бъде удвоена постепенно в интервал от 2 до 4 седмици в зависимост от състоянието на пациента до максимална доза 4 mg като еднократна дневна доза. Обикновено поддържащата доза е в границите на 1 до 2 mg като еднократна дневна доза. Ако антихипертензивният отговор на пациента е все още незадоволителен при доза 4 mg трандолаприл, необходимо е да се обсъди прилагането на комбинирана терапия с диуретици и калциеви антагонисти.

##### *Левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда:*

След инфаркт на миокарда лечението може да бъде назначено още от третия ден, ако са постигнати необходимите условия (стабилна хемодинамика и преодоляване на остатъчната исхемия). Началната доза трябва да бъде ниска (виж 4.4) особено, ако пациентът има нормално или ниско кръвно налягане при започване на терапията.

Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard



Началното лечение трябва да започне с 0,5 mg дневно (24 часа). Дозата може да бъде повишена прогресивно до максимална доза 4 mg като еднократна дневна доза. Това форсирано титриране на дозата може временно да бъде отложено например при появата на симптоматична хипотония.

Лечението трябва да започне в болнична обстановка под строго наблюдение, особено с проследяване на кръвното налягане (виж 4.4).

В случай на хипотония, всяко съпътстващо хипотензивно лечение (напр. вазодилататори, включително нитрати и диуретици), трябва да бъде внимателно преоценено и при възможност дозата на тези лекарствени продукти да бъде намалена. Дозата на Трандолаприл Галекс би трябвало да бъде намалена само, ако тези предпазни мерки са недостатъчни и неефективни.

В случай на предшестващо диуретично лечение трябва да се вземат специални предпазни мерки: препоръчва се или лечението с диуретици да се преустанови най-малко 72 часа преди началото на лечението с трандолаприл и/или лечението да започне с 0,5 mg дневно. Впоследствие дозата може да бъде коригирана според терапевтичния отговор на пациента. Ако е необходимо да бъде продължено диуретичното лечение, наложително е внимателно медицинско проследяване.

*Предшестващо диуретично лечение:*

При пациенти, които са с повишен риск от стимулиране на ренин-ангиотензин-системата (напр. пациенти с понижено количество на вода и натрий в организма), диуретиците трябва да бъдат преустановени 2-3 дни преди започване на терапията с 0,5 mg трандолаприл, за да се намали вероятността от симптоматична хипотония. Диуретикът може да бъде включен по-късно, ако е необходимо.

*Сърдечна недостатъчност:*

При пациенти с хипертония, които имат конгестивна сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония след лечение с АСЕ-инхибитори. При тези пациенти лечението трябва да започне с 0,5 mg трандолаприл дневно при много внимателен медицински контрол в болница.

*Увредена бъбречна функция:*

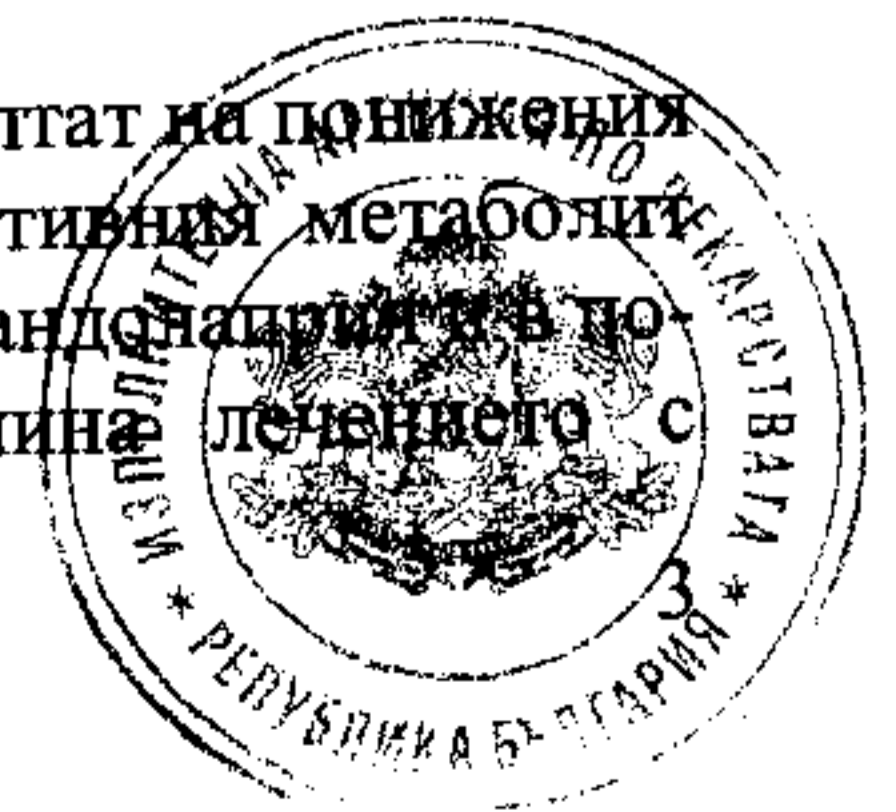
При креатининов клирънс от 0,2 до 0,5 ml/s (10-30 ml/min), лечението трябва да започне с дневна доза 0,5 mg. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишена до 1 mg като еднократна дневна доза. При клирънс на креатинина под 0,2 ml/s (10 ml/min) и за пациенти на хемодиализа дозата е 0,5 mg еднократна дневна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

*Реноваскуларна хипертония:*

Началното лечение е с 0,5 mg дневно. Дозата трябва да бъде регулирана в зависимост от повлияването на кръвното налягане.

*Адаптиране на дозата при чернодробни нарушения:*

При пациенти с тежки увреждания на чернодробната функция, в резултат на понижения метаболитен клирънс на основното съединение трандолаприл и активния метаболит трандолаприлат, се получава повишена плазмена концентрация на трандолаприл във по-слаба степен на нивата на трандолаприлат. Поради тази причина лечението с



трандолаприл трябва да започне с доза 0,5 mg един път дневно под строг медицински контрол (виж 4.4 и 5.2).

*Деца:*

Не се препоръчва употребата на Трандолаприл Галекс при деца, тъй като опитът при деца е ограничен.

*Пациенти в старческа възраст:*

Обикновено не е необходимо понижаване на дозата. Фармакокинетичните изпитвания при пациенти над 65 години, които имат нормална бъбречна функция за тяхната възраст, показват, че не е необходимо коригиране на дозата. Тъй като обаче някои пациенти в напреднала възраст е възможно да бъдат особено чувствителни към АСЕ-инхибиторите, препоръчва се в началото да се използват ниски дози и да се проследяват кръвното налягане и бъбречната функция.

Особено внимание трябва да се обърне на пациенти в старческа възраст със съпровождащо диуретично лечение, конгестивна сърдечна недостатъчност и бъбречна или чернодробна недостатъчност. Дозата трябва да бъде уточнена в зависимост от антихипертензивния отговор.

### **4.3 Противопоказания**

- Известна свръхчувствителност към трандолаприл, други АСЕ-инхибитори или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за ангионевротичен оток (напр. едем на Квинке), свързан с предишно приемане на АСЕ-инхибитор.
- Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток.
- Втори и трети триместър на бременността (виж т. 4.4 и 4.6).

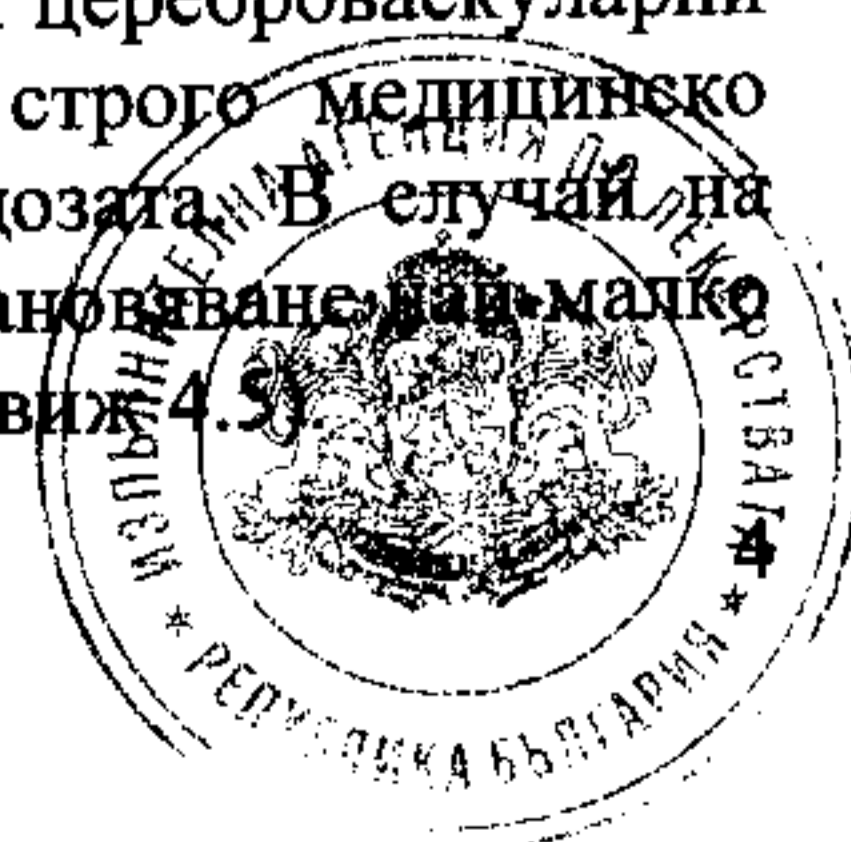
### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба**

*Риск от хипотония и/или бъбречна недостатъчност*

При пациенти с неусложнена хипертония, симптоматична хипотония е наблюдавана в редки случаи след приема на първата доза или след повишаване на дозата. Подчертано активиране на ренин-ангитензин-алдостерон-системата се наблюдава при определени условия особено в случаите на тежка загуба на течности и натрий (безсолна диета, продължително диуретично лечение, хемодиализа, диария или повръщане), стеноза на бъбречната артерия, сърдечна недостатъчност и цироза на черния дроб с оток и/или асцит. Супресията на ренин-ангитензин-алдостерон системата от АСЕ-инхибитори може да причини тежка артериална хипотония и/или функционална бъбречна недостатъчност особено след приема на първата доза, след повишаване на дозата и по време на първите две седмици от лечението. Тежката хипотония може да доведе до прималяване и/или исхемични лезии в органите с артериални нарушения (напр. остър инфаркт на миокарда, цереброваскуларен инфаркт).

При рискови пациенти, включително такива с ангина пекторис или цереброваскуларни нарушения, лечението с трандолаприл трябва да започне под строго медицинско наблюдение с ниски дози и много внимателно коригиране на дозата. В случай на предшестващо диуретично лечение се препоръчва неговото преустановяване най-малко 72 часа преди да започне лечението с 0,5 mg трандолаприл дневно (виж 4.3).

Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
**Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard**



Пониженото количество на вода и натрий трябва да бъде възстановено преди да започне лечението с трандолаприл.

Ако пациентът развие артериална хипотония или бъбречна недостатъчност по време на лечението, необходимо е намаляване на дозата или преустановяване на лечението с трандолаприл и/или диуретици.

В случай на артериална хипотония, наблюдавана след първоначалната доза, не е изключено последващо лечение с трандолаприл при внимателно уточняване на дозата.

Ако се прояви симптоматична хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо да му бъде приложена интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. При наличност на брадикардия е необходимо интравенозно въвеждане на атропин.

#### *Пациенти с реноваскуларна хипертония*

Лечението на реноваскуларна хипертония се провежда чрез реваскуларизация. АСЕ-инхибитори могат да бъдат прилагани докато се постигне ефект от реваскуларизацията или такава процедура няма да бъде провеждана. Рискът от тежка артериална хипотония и бъбречна недостатъчност се повишава, когато пациенти с предшестваща унилатерална или билатерална стеноза на бъбречната артерия са лекувани с АСЕ-инхибитори. Диуретиците могат впоследствие да повишат риска. Загуба на бъбречната функция може да се наблюдава само със слаби промени в серумния креатинин даже при пациенти с унилатерална стеноза на бъбречната артерия. При такива пациенти лечението трябва да започне в болнично заведение под строго медицинско наблюдение с ниски дози и внимателно променяне на дозата. Диуретичното лечение трябва да бъде преустановено, а бъбречната функция и серумният калий редовно проследявани през първите седмици от лечението.

#### *Оценяване състоянието на бъбречната функция*

Изследването на пациента трябва да включва оценяване състоянието на бъбречната функция преди започване на лечението и по време на лечението. Възможно е наличието на протеинурия при предшестващо бъбречно увреждане или при прилагане на относително високи дози.

#### *Пациенти с бъбречна недостатъчност*

В случай на бъбречна недостатъчност дозата трябва да бъде намалена, ако креатининовият клирънс е  $\leq 0,5$  ml/s ( $\leq 30$  ml/min) (виж т. 4.2.). При пациенти с бъбречна недостатъчност се препоръчва бъбречната функция и серумният калий да бъдат редовно проследявани през първите седмици от лечението, както и по време на лечението. При някои хипертензивни пациенти без предварително диагностицирано бъбречно увреждане, бъбречната функция може да бъде нарушена като се наблюдава повишаване на серумната урея и серумния креатинин при едновременно прилагане на трандолаприл и диуретици. Може да се наблюдава и протеинурия.

При пациенти с бъбречна недостатъчност, конгестивна сърдечна недостатъчност или едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, при наличие само на един бъбрек, както и при бъбречна трансплантация има риск от нарушаване на бъбречната

**Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard**



функция. Ако се установи навреме, това нарушение на бъбречната функция е обратимо след преустановяване на лечението.

#### *Бъбречна трансплантация*

Няма никакъв опит по отношение приложението на трандолаприл при пациенти с бъбречна трансплантация. Лечението с трандолаприл в тези случаи не се препоръчва.

#### *Пациенти с увредена чернодробна функция*

Тъй като трандолаприл е „prodrug”, който се метаболизира до активната си форма в черния дроб, необходимо е внимателно проследяване при пациенти с увредена чернодробна функция.

#### *Чернодробна недостатъчност*

Рядко АСЕ-инхибиторите са свързани със синдром, който се проявява в началото с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до остра чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, които развиват жълтеница или изразено повишаване в стойностите на чернодробните ензими, трябва да преустановят лечението с АСЕ-инхибитори и да бъдат проследени и подходящо лекувани.

#### *Ангиоедем*

Случаи на оток на лицето, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, както и на крайниците са съобщавани за пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори, включително трандолаприл. Ангиоедем може да се развие особено през първите седмици от лечението. Само рядко може да се появи след продължително лечение с АСЕ-инхибитор. В тези случаи лечението с трандолаприл трябва да се преустанови и пациентът да бъде проследен до отзвучаване на отока. Когато едемът е локализиран и обхваща само лицето, обикновено преминава без лечение, въпреки че приложението на антихистамини може да бъде полезно за отзвучаване на симптомите.

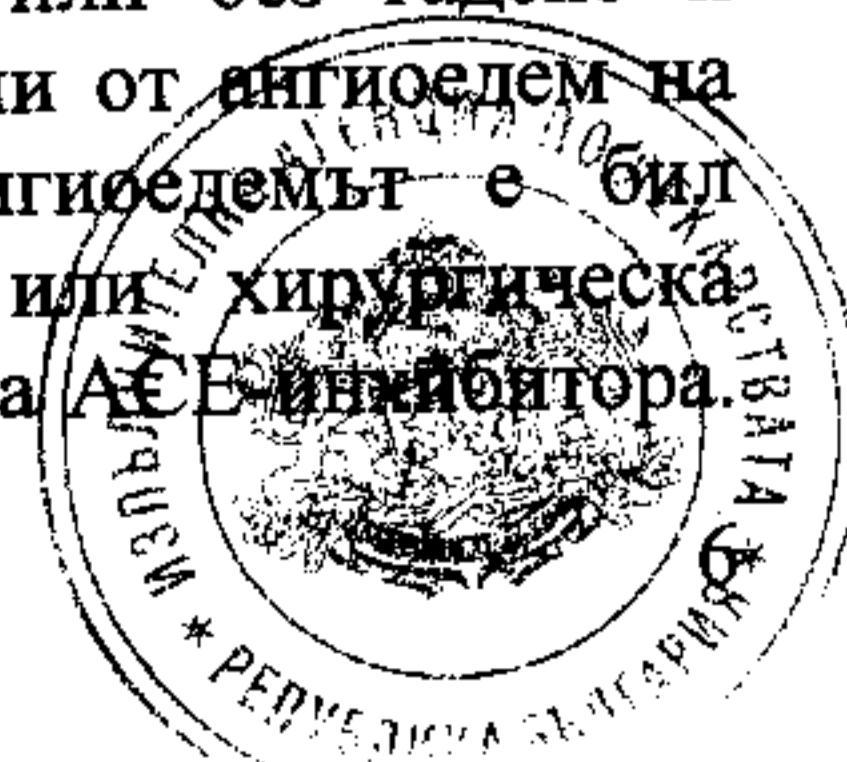
Едемът, който засяга лицето и ларинкса, може да бъде животозастрашаващ. Отокът на езика, глотиса или ларинкса може да причини обструкция на дихателните пътища. Необходимо е незабавно подкожно прилагане на адреналин 0,1% (0,3-0,5 ml) и предприето друго подходящо лечение.

След такава реакция, лечението с АСЕ-инхибитори не трябва да се възобновява. Пациентите с предшествващ оток на Квинке, несвързан с лечението с АСЕ-инхибитор, са с повишен риск от поява на нов оток на Квинке, ако се лекуват с АСЕ-инхибитор (виж т. 4.3).

Установено е, че АСЕ-инхибиторите предизвикват по-често ангиоедем при пациенти от негроидната раса, отколкото при пациенти от останалите раси.

Интестинален ангиоедем е съобщаван много рядко при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори. Тези пациенти се оплакват от коремна болка (с или без гадене и повръщане); В някои случаи тези прояви не са били предшествани от ангиоедем на лицето и нивата на С-1 естеразата са били нормални. Ангиоедемът е бил диагностициран с процедури, включващи скенер, ултразвук или хирургическа интервенция и симптомите се изясняват след спиране употребата на АСЕ-инхибитора.

**Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard**



Интестиналният ангиоедем трябва да се има предвид при диференциална диагноза на коремна болка при пациенти на лечение с АСЕ-инхибитори (виж 4.8).

#### *Етнически различия*

Както в случаите с други АСЕ-инхибитори, трандолаприл може да бъде по-малко ефективен по отношение на кръвното налягане при чернокожите пациенти, отколкото при пациенти от останалите раси. Възможно е това да се дължи на по-ниски нива на ренин при хипертензивни чернокожи пациенти.

#### *Кашлица*

По време на лечение с АСЕ-инхибитор може да се наблюдава суха, непродуктивна кашлица, която изчезва след преустановяване на приемането му. Ако лечението с АСЕ-инхибитор се счита за необходимо, целесъобразно е то да продължи.

Индуцираната от АСЕ-инхибитор кашлица трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

#### *Хиперкалиемия*

Повишаване на серумния калий е наблюдавано при някои пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително трандолаприл. Рискови фактори за хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, влошаване състоянието на бъбреците, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калий-съдържащи добавки или калий-съдържаща сол; или ако тези пациенти приемат други лекарствени продукти, които повишават серумния калий (напр. хепарин). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържаща сол особено при пациенти с увредена бъбречна функция може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако едновременната употреба на трандолаприл и който и да е от гореспоменатите продукти се счита за необходима, те трябва да бъдат употребявани при повишено внимание и често проследяване на серумния калий (виж 4.5).

При пациенти, подложени на големи операции или по време на анестезия с потенциално хипотензивни средства, АСЕ-инхибиторите могат да причинят тежка артериална хипотония, която може да бъде коригирана с увеличаване обема на плазмата. Ако не е възможно преустановяване на лечението с АСЕ-инхибитор, лечението трябва да се провежда внимателно.

#### *Аортна стеноза/ хипертрофична кардиомиопатия*

АСЕ-инхибиторите трябва да се прилагат особено предпазливо при пациенти с аортна стеноза или обструкция на изхода от левия вентрикул.

#### *Неутропения/агранулоцитоза*

По време на употребата на АСЕ-инхибитори във високи дози или от пациенти с бъбречна недостатъчност, особено свързана с увреждане на съединителната тъкан (напр. дисеминиран лупус еритематодес и склеродермия), както и имunosуpresивна терапия със средства с потенциален риск от левкопения, са докладвани много редки случаи на неутропения/агранулоцитоза. Неутропенията е обратима след

Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
**Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard**



преустановяване на АСЕ-инхибитора. Най-добрата превенция е внимателното придържане към препоръчаната доза. Ако лечението с АСЕ-инхибитори при рискови пациенти се счита за необходимо, необходима е внимателна преценка на съотношението риск/полза. Необходимо е редовно проследяване на бялата кръвна картина и протеин в урината при пациенти с увреждане на съединителната тъкан (напр. лупус еритематодес и склеродермия), особено свързана с увредена бъбречна функция и едновременна терапия особено с кортикостероиди и антимераболити или третиране с алопуринол или прокаинамид.

#### *Протеинурия*

Протеинурия може да се наблюдава особено при пациенти със съществуващо увреждане на бъбречната функция или при относително високи дози на АСЕ-инхибитори. Трандолаприл следва да се прилага след критична преценка на риск/полза от лечението на пациенти с клинично значима протеинурия (>1 g/ден).

#### *Анафилактични реакции по време на десенсибилизация към ципокрили*

При пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизация с отрова от ципокрили рядко могат да се проявят животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват с временно прекратяване на терапията с АСЕ-инхибитори преди такава десенсибилизация.

#### *Анафилактични реакции по време на ЛДЛ афереза*

Пациенти, които приемат АСЕ-инхибитори по време на ЛДЛ (липопротеини с ниска плътност)-афереза с декстран сулфат, рядко са изложени на животозастрашаващи анафилактични реакции.

#### *Пациенти на хемодиализа*

При пациенти на диализа с високо-пропускливи мембрани (напр. AN 69®) и съпътстващо лечение с АСЕ-инхибитори са наблюдавани анафилактични реакции. При такива пациенти трябва да бъде обсъдено използването на друг тип диализни мембрани или друг клас антихипертензивни средства.

#### *Пациенти с диабет*

При диабетици лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, е необходимо много строго проследяване на кръвната захар по време на първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор (виж т. 4.5).

#### *Бременност*

Лечението с АСЕ-инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Ако се счита за необходимо да се продължи терапията с АСЕ-инхибитори, пациентките, планиращи бременност трябва да заменят АСЕ-инхибитора с алтернативно антихипертензивно лечение с установен безопасен профил за употреба по време на бременност. Когато бременността е диагностицирана, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и ако е необходимо да започне алтернативна терапия (виж т. 4.3 и 4.6).

#### *Взаимодействия*

Този лекарствен продукт не се препоръчва в комбинация с калий-съхраняващи диуретици, калиева сол и литий (виж т. 4.5).

**Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard**





*Съдържа лактоза*

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

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

***Комбинации, които не се препоръчват (виж т. 4.4)***

*Калий или калий-съхраняващи диуретици:* амилорид, калиев канреноат, спиронолактон, триамтерен, калиеви соли.

Едновременно приложение на калий или калий-съхраняващи диуретици повишават риска от хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако подобна комбинация е необходима, наложително е често проследяване на серумния калий.

*Литий:*

Повишена концентрация на литий до токсични нива (намалено елиминиране на литий през бъбреците).

Употребата на трандолаприл с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е наложителна, необходимо е внимателно проследяване на литий в серума.

***Комбинации, изискващи повишено внимание при употреба:***

*Тиазиди и бримкови диуретици:*

При пациенти с вече започнало диуретично лечение, особено ако това лечение е скоро назначено или при пациенти с намалено количество на вода и натрий в организма, може да настъпи драстично понижаване на кръвното налягане и/или бъбречна недостатъчност след започване на лечение с АСЕ-инхибитор. Рискът от хипотензивни епизоди може да бъде намален чрез преустановяване на диуретика, чрез предварително увеличаване на приема на сол и чрез започване на лечението с ниски начални дози на АСЕ-инхибитор. Последващо повишаване на дозата трябва да се осъществява внимателно. Трандолаприл може да намали причинената от тиазидни и бримкови диуретици загуба на калий.

*Антихипертензивни средства:*

Комбинираното приложение на трандолаприл с други антихипертензивни средства може да потенцира антихипертензивния отговор към АСЕ-инхибиторите.

*Антипсихотични средства:*

Комбинираното приложение увеличава риска от ортостатична хипотония.

*Алопуринол, прокаинамид, цитостатици или имunosупресивни средства, кортикостероиди за системно приложение:*

Ако се прилагат едновременно с АСЕ-инхибитори могат да увеличат риска от левкопения.

*Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти:*

**Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard**



Когато АСЕ-инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалициловата киселина с противовъзпалителен дозов режим, инхибитори на циклооксигеназа 2 и неселективни НСПВС), може да се наблюдава понижаване на антихипертензивния ефект. Едновременното прилагане на АСЕ-инхибитори и НСПВС може да повиши риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможно настъпване на остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти със съществуваща влошена бъбречна функция. Комбинираното лечение трябва да се провежда внимателно особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и бъбречната им функция проследена в началото на едновременната терапия и периодично след това.

*Антидиабетични средства:*

Въпреки че клиничните изпитвания не показват повишен риск от хипогликемия при пациенти с диабет, които са на инсулин или перорални антидиабетични средства и едновременно лекувани с АСЕ-инхибитори, случаи на хипогликемия са били докладвани при такива пациенти. Това налага много прецизно проследяване на кръвната захар при диабетици, особено при започване на лечението с АСЕ-инхибитор или при повишаване на дозата.

*Антиацидни средства:*

Едновременното прилагане може да намали резорбцията на АСЕ-инхибиторите. Поради тази причина между приемането на трандолаприл и антиациди е необходимо да има интервал най-малко 2 часа.

*Използване на високо-пропускливи полиакрилонитрилни мембрани при хемодиализа:*

Анафилактични реакции към използваните при хемодиализа високо-пропускливи полиакрилонитрилни мембрани са съобщавани при пациенти на лечение с АСЕ-инхибитори. Подобно на други антихипертензивни средства от този химически клас тази комбинация трябва да се избягва когато се изписват АСЕ-инхибитори на пациенти, които са на хемодиализа.

*Липса на взаимодействия с други лекарствени продукти:*

В изпитвания със здрави доброволци не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия, когато трандолаприл е бил комбиниран с дигоксин, фуросемид, нифедипин, глибенкламид, пропранолол или циметидин. Антикоагулантните свойства на варфарин не се повлияват при едновременно прилагане с трандолаприл.

Не са наблюдавани клинични взаимодействия при пациенти с левокамерна дисфункция след инфаркт на миокарда, в случай на едновременен прием на трандолаприл с тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, блокери на калциевите канали, нитрати, антикоагуланти, диуретици или дигоксин.

## **4.6 Бременност и кърмене**

**Бременност:**

Прилагането на АСЕ инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (виж т. 4.4) и е противопоказано по време на втория и третия триместър на бременността (виж т. 4.3 и 4.4).

**Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard**



Епидемиологичните доказателства по отношение на риска от тератогенност след експозиция с АСЕ-инхибитори по време на първия триместър не са убедителни, въпреки че не може да се изключи слабо повишение на риска. В случаите, когато се прецени, че това лечение е необходимо, пациентките, планиращи бременност трябва да бъдат насочени към алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията с АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалиемия (виж също 5.3 Предклинични данни за безопасност). Ако по време на втория триместър на бременността е имало експозиция на АСЕ-инхибитори се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа на плода. Кърмачета, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани за хипотония. (виж т. 4.3 и 4.4).

**Кърмене:**

Тъй като няма информация относно употребата на трандолаприл по време на кърмене, трандолаприл не се препоръчва и пациентката се насочва към алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено когато кърмачето е новородено или недоносено.

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

Поради индивидуалните различия в реакциите към АСЕ-инхибиторите, способността за шофиране или работа с машини може да бъде намалена.

Особено в началото на лечението, след повишаване на дозата или при едновременен прием на алкохол, трандолаприл може да повлияе на способността за шофиране или работа с машини в по-слаба или умерена степен.

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по органи и системи както следва: (много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<b>MedDRA база данни на системно-органични класове</b>	
<b>Изследвания</b> с неизвестна честота	Повишаване на серумната урея и серумния креатинин, намален брой на тромбоцитите, повишаване на чернодробните ензими (вкл. ASAT и ALAT)
<b>Сърдечни нарушения</b> нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )	Палпитации



<p><b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> с неизвестна честота</p>	Агранулоцитоза, левкопения
<p>Нарушения на нервната система чести (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</p>	Главоболие, замаяност
<p><b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> чести (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</p> <p>редки - много редки (<math>&lt; 1/1\ 000</math>)</p> <p>с неизвестна честота</p>	<p>Кашлица</p> <p>Обрив по шията, секрет от носа</p> <p>Диспнея, бронхит</p>
<p>Стомашно-чревни нарушения нечести (<math>\geq 1/1\ 000</math> до <math>&lt; 1/100</math>)</p> <p>редки - много редки (<math>&lt; 1/1\ 000</math>)</p> <p>с неизвестна честота</p>	<p>Гадене</p> <p>Повръщане, коремна болка, диария, обстипация, диспепсия</p> <p>Сухота в устата, панкреатит</p>
<p><b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> с неизвестна честота</p>	Функционална бъбречна недостатъчност, протеинурия
<p><b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> нечести (<math>\geq 1/1\ 000</math> до <math>&lt; 1/100</math>)</p> <p>редки - много редки (<math>&lt; 1/1\ 000</math>)</p> <p>с неизвестна честота</p>	<p>Сърбеж, кожен обрив</p> <p>Ангиедем, тенденция към изпотяване, уртикария</p> <p>Алопеция</p>
<p><b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> редки - много редки (<math>&lt; 1/1\ 000</math>)</p>	Миалгия
<p><b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> с неизвестна честота</p>	Хиперкалиемия
<p>Съдови нарушения чести (<math>\geq 1/100</math>)</p> <p>много чести (<math>\geq 1/10</math>)</p>	<p>Артериална хипотония</p> <p>Мозъчносъдов инфаркт, синкоп</p>
<p>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение чести (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</p> <p>нечести (<math>\geq 1/1\ 000</math> до <math>&lt; 1/100</math>)</p> <p>редки - много редки (<math>&lt; 1/1\ 000</math>)</p> <p>с неизвестна честота</p>	<p>Астения</p> <p>Общо неразположение (дискомфорт)</p> <p>Топли вълни</p> <p>Треска</p>



<b>Нарушения на имунната система</b> с неизвестна честота	Алергични реакции, включително пруритус и кожен обрив
<b>Психични нарушения</b> Редки - много редки (<1/1 000)	Нервност, нарушения на съня, сомнолентност

*Нежелани лекарствени реакции съобщени за ACE-инхибиторите като клас (с неизвестна честота):*

*Изследвания:*

Понижен хемоглобин и хематокрит. При някои пациенти с конгенитална недостатъчност на G-6-PDF (глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа) са съобщени по време на лечение с ACE-инхибитори повишен серумен билирубин и хемолитична анемия. Повишени титри на АНА (анти-нуклеарни антители) са съобщени при лечение с ACE-инхибитори.

*Сърдечни нарушения:*

Ангина пекторис, миокарден инфаркт, AV блок, брадикардия, сърдечен арест, тахикардия.

*Нарушения на кръвта и лимфната система:*

Панцитопения.

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

Синузит, ринит, глосит, бронхоспазъм.

*Стомашно-чревни нарушения:*

Илеус

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, псориазиформен дерматит и алопеция.

*Съдови нарушения:*

Мозъчен кръвоизлив, преходна исхемия.

*Хепато-билиарни нарушения:*

Холестатична жълтеница, хепатит.

#### 4.9 Предозиране

*Симптоми:*

Най-високите дози прилагани при клиничните изпитвания са 32 mg (еднократно дозиране при здрави доброволци) и 16 mg (многократно дозиране при пациенти с хипертония).

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

*Лечение:*

Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard



В случай на предозиране пациентът трябва да бъде проследен отблизо, за предпочитане в интензивен сектор на болнично заведение. Трябва често да бъдат контролирани серумните електролити и серумния креатинин. Терапевтичните процедури са в зависимост от тежестта на симптомите. При скорошен прием на АСЕ-инхибитора е необходимо да се предприемат мерки за изпразване на стомашното съдържимо. В случай на симптоматична хипотония, пациентът се настанява в шоково отделение. Тежката хипотония се коригира с физиологичен разтвор или други форми на повишаване на вътресъдовия обем. В съответния медицински център може да се обсъди третиране с ангиотензин II.

Трандолаприлат може да бъде елиминиран от организма чрез хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори  
АТС код: С09АА10

Трандолаприл е “prodrug” (прекурсор на лекарството), който бързо, неспецифично се хидролизира до неговия мощен дългодействащ метаболит трандолаприлат (другите метаболити са неактивни) и действа като орално-активен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитор) без сулфхидрилна група. Като допълнение към инхибицията на плазмения АСЕ, експериментално е доказано, че трандолаприл инхибира тъканната АСЕ (в частност васкуларната, кардиалната и надбъбречната). Клиничната значимост на инхибицията на тъканната АСЕ не е установена при хората.

Ангиотензин-конвертиращият ензим е пептидил-дипептидаза, която катализира трансформирането на ангиотензин I във вазоконстрикторния ангиотензин II и съдейства за метаболизма на брадикинин в неактивни фрагменти.

Малки дози от трандолаприл причиняват силно потискане на АСЕ, което води до понижаване продукцията на ангиотензин II, намалява секрецията на алдостерон и повишава активността на плазмения ренин чрез инхибиране на отрицателната “feedback” (по типа на обратната връзка) регулация. По този начин трандолаприл модулира системата ренин/ангиотензин/алдостерон, която играе важна роля в регулацията на кръвния обем и кръвното налягане.

Потискане на разграждането на брадикинин, освобождаване на простагландин и намаляване активността на симпатиковата нервна система са другите механизми на действие, които са от значение за вазодилаторната активност на АСЕ-инхибиторите.

Свойствата на трандолаприл могат да обяснят резултатите, които се получават при регресията на хипертрофията на сърцето с подобряване на диастолната функция и на артериалния комплајнс при хора. Освен това е наблюдавано и намаляване на съдовата хипертрофия при животни.

Понижаването на периферната резистентност от трандолаприл не е придружено от задържане на течност и натрий, нито от тахикардия.

**Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard**



При хипертензивни пациенти трандолаприл намалява систоличното и диастолично кръвно налягане. Трандолаприл притежава антихипертензивна активност, която не зависи от нивото на ренин в плазмата.

Антихипертензивният ефект на трандолаприл при хора настъпва около 1 час след приемането и продължава най-малко 24 часа с еднократна дневна доза. Трандолаприл не повлиява циркадния (24 часов) ритъм на кръвното налягане.

Антихипертензивният ефект на трандолаприл се поддържа по време на дългосрочно лечение, без да се развие пристрастяване към него. Няма ефект на отнемане след преустановяване на лечението. Лечението с трандолаприл допринася за по-висок резултат по отношение качеството на живот.

Комбинирането с диуретици и калциеви антагонисти потенцира антихипертензивния ефект на трандолаприл.

Проведено е многоцентрово, плацебо-контролирано клинично изпитване с пациенти с левокамерна дисфункция след остър инфаркт на миокарда. Общо 1749 пациенти са били рандомизирани да получат плацебо или трандолаприл от третия ден след остър инфаркт на миокарда и са проследявани най-малко 24 месеца. В резултат от лечението с трандолаприл е отчетено: 22% намаляване на общата смъртност, 25% намаляване на сърдечно-съдовата смъртност, 24% намаляване на риска от внезапна смърт, 29% намаляване на инциденти с тежка или резистентна сърдечна недостатъчност и 14% намаляване на повторен инфаркт на миокарда.

В сравнение с плацебо, пациентите лекувани с трандолаприл имат значимо по-малко симптоми на сърдечна недостатъчност, периферни отоци, задух, ортопнея, пароксизмална нощна диспнея и умора.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

**Резорбция:**

Трандолаприл се резорбира бързо след перорално приложение. Резорбираното количество отговаря на 40 до 60% от приетата доза и не се влияе от приема на храна. Около 36% от резорбираното количество се превръща в трандолаприлат. Бионаличността на трандолаприлат е около 13% след перорално приложение трандолаприл.

**Разпределение – биотрансформация – екскреция:**

Пиковата плазмена концентрация на трандолаприл се достига 30 минути след приложението. Трандолаприл бързо се елиминира от плазмата като неговият полуживот е по-малко от 1 час.

Трандолаприл се хидролизира до активния метаболит трандолаприлат, който е специфичен ACE (ангиотензин-конвертиращ ензим) инхибитор. Количеството на образувания трандолаприлат не се променя от приема на храна. Пиковата плазмена концентрация на трандолаприлат се достига 3 до 6 часа след приложението.



Трандолаприлат се свързва повече от 80% с плазмените протеини. По модела на насищане той се свързва с висок афинитет към ACE. Трандолаприлат е също така и ненаситено свързан с албумина.

След многократно приложение на единични дневни дози, steady state за трандолаприлат се достига за около 4 дни, както при здрави доброволци, млади или пациенти в старческа възраст с хипертония, така и при пациенти със сърдечна недостатъчност. При steady state ефективният полуживот на трандолаприлат е между 16 и 24 часа.

Екскрецията на неметаболизирания трандолаприлат в урината е 10-15% от приложената доза. След перорално приложение на белязан продукт, 33% от радиоактивността се открива в урината и 66% в изпражненията.

**Бъбречна недостатъчност:**

Бъбречният клирънс на трандолаприлат (около 70 ml/min) е пропорционален на креатининовия клирънс. Плазмените концентрации на трандолаприлат са значително по-високи при пациенти с креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min и при пациенти на хемодиализа. При тези пациенти е препоръчително внимателно уточняване на дозата (виж 4.2)

След многократно приложение, при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, равновесно състояние се постига също за около 4 дни, каквато и да е степента на бъбречна недостатъчност.

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

Ефектите от неклиничните изпитвания са наблюдавани само при експониране, считано за достатъчно надхвърлящо максималното експониране на хора, посочвайки малка приложимост към клиничната употреба. Това включва анемия и възпаление на стомаха и образуване на язви.

Изпитванията върху репродуктивната токсичност са показали ефекти върху развитието на бъбреците при потомството с повишена честота на разширение на бъбречното легенче при дози най-малко 10 mg/kg дневно, но без засягане на нормалното развитие на потомството.

Трандолаприл не е показал мутагенен или канцерогенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Диметикон

Целулоза, микрокристална (ПХ 102 Авицел)

Лактоза монохидрат

Нишесте, прежелатинизирано (растително-царевично)

Силициев двуоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

**Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Trandolapril Galex 2 mg, 4 mg capsules, hard**





**Състав на капсулите от 2 mg**

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Еритрозин (E127)  
E110 Сънсет жълто FCF

**Състав на капсулите от 4 mg**

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Еритрозин (E127)  
Червен железен оксид (E172)  
Жълт железен оксид (E172)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се съхранява под 30°C  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**6.5 Данни за опаковката**

Блистер (PVC/PE/PVDC/Al)  
Размер на опаковките:

**2.0 mg:**  
28, 30, 56, 60

**4.0 mg:**  
28, 30, 56, 60

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Galex, d.d.  
Tišinska ulica  
29g, 9000  
Murska Sobota  
Словения



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

2 mg:

4 mg:

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

