

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DAMAN καψάκια σκληρά 0,5 mg, 1 mg, 2 mg και 4 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Trandolapril, 0,5 mg

Trandolapril, 1.0 mg

Trandolapril, 2.0 mg

Trandolapril, 4.0 mg

Lactose monohydrate 24 mg, Sunset yellow (E110) για καψάκια 0,5 mg, 1 mg και 2 mg: 1,26 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια, σκληρά

0,5 mg: καψάκια χρώματος ανοικτού κόκκινου/ βαθύ κίτρινου

1 mg: καψάκια χρώματος ανοικτού κόκκινου/ ανοικτού πορτοκαλί

2 mg: καψάκια χρώματος ανοικτού κόκκινου/ ανοικτού κόκκινου

4 mg: καψάκια χρώματος ανοικτού σουηδικού πορτοκαλί/ σουηδικού πορτοκαλί

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ήπια ή μέτρια αρτηριακή υπέρταση.

Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το trandolapril μπορεί να ληφθεί πριν, μετά ή κατά τη διάρκεια γεύματος.

Ενήλικες:

Υπέρταση:

Για ενήλικες που δε λαμβάνουν διουρητικά, χωρίς συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και χωρίς νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 0,5 mg ως εφ' άπαξ ημερήσια δόση. Μια δόση 0,5 mg θα επιτύχει θεραπευτική απόκριση μόνο σε μειοψηφία ασθενών. Η δόση πρέπει να διπλασιάζεται σταδιακά βάσει της αποκρίσεως του ασθενή έως τη μέγιστη δόση των 4 mg άπαξ ημερησίως. Εάν η αρχική δόση είναι 0.5 mg και ο ασθενής δεν αποκρίνεται σε αυτή, η δόση μπορεί να διπλασιαστεί σε διάστημα μικρότερο των 2 έως 4 εβδομάδων.

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 1 έως 2 mg ως εφ' άπαξ ημερήσια δόση. Εάν η απόκριση του ασθενή παραμένει μη ικανοποιητική σε δόση 4 mg trandolapril, μια θεραπεία συνδυασμού πρέπει να τεθεί υπό εξέταση.

Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου:

Μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει μόλις από την τρίτη ημέρα. Η αρχική θεραπεία πρέπει να είναι 0,5 mg ημερησίως (24 ώρες). Η δόση μπορεί να αυξηθεί προοδευτικά σε μέγιστο 4 mg ημερησίως ως εφ' άπαξ δόση. Η αναγκαστική αυτή τιτλοποίηση μπορεί να ανασταλεί προσωρινά, για παράδειγμα, σε περίπτωση συμπτωματικής υπότασης.

Σε περίπτωση υπότασης, όλες οι συγχορηγούμενες αντιυπερτασικές θεραπείες (για παράδειγμα, αγγειοδιασταλτικά όπως νιτρικά ή διουρητικά) πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά και αν είναι δυνατόν, να μειώνεται η δόση τους. Η δόση του trandolapril πρέπει να μειώνεται μόνο εάν τα μέτρα αυτά είναι ανεπαρκή ή δεν μπορούν να τεθούν σε ισχύ.

Πριν από διουρητική θεραπεία:

Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο λόγω διέγερσης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (π.χ. ασθενείς με μειωμένο όγκο νερού και άλατος), το διουρητικό πρέπει να διακόπτεται 2-3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με 0,5 mg trandolapril προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα συμπτωματικής υπότασης. Το διουρητικό μπορεί να ληφθεί πάλι αργότερα, αν κριθεί απαραίτητο.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Σε υπερτασικούς ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν επίσης από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια, έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση, μετά από θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ. Στους ασθενείς αυτούς, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με δόση 0,5 mg trandolapril άπαξ ημερησίως υπό στενή ιατρική επίβλεψη σε νοσοκομείο.

Νεφρική ανεπάρκεια:

Σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη 0,2 – 0,5 ml/s (10-30 ml/λεπτό), η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με ημερήσια δόση 0,5 mg. Εάν απαιτείται, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 1 mg ημερησίως ως εφ' άπαξ δόση. Σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη κάτω των 0,2 ml/s (10 ml/λεπτό) και για ασθενείς σε αιμοκάθαρση, η δόση είναι 0,5 mg άπαξ ημερησίως. Για τους ασθενείς αυτούς, απαιτείται τακτικός έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης του ορού.

Ρύθμιση δόσης σε ηπατική ανεπάρκεια:

Λόγω του κινδύνου αύξησης των επιπέδων του trandolapril στο πλάσμα και, σε μικρότερο βαθμό, των επιπέδων trandolaprilat, το DAMAN πρέπει να ξεκινά σε δόση 0,5 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς πρέπει να τίθενται υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Παιδιά:

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά καθώς η σχετική εμπειρία είναι ανεπαρκής.

Ηλικιωμένοι:

Φυσιολογικά δεν απαιτείται μείωση δόσης. Μελέτες φαρμακοκινητικής σε υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, οι οποίοι εμφανίζουν φυσιολογική για την ηλικία τους νεφρική λειτουργία υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται ρύθμιση δόσης. Παρόλα αυτά, λόγω του ότι κάποιοι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε αναστολείς ΜΕΑ, συνιστάται αρχικά να χρησιμοποιηθούν μικρές δόσεις και να παρακολουθούνται η απόκριση της αρτηριακής πίεσης και η νεφρική λειτουργία.

Προσοχή πρέπει να δοθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με ταυτόχρονη διουρητική θεραπεία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στο trandolapril, σε άλλους αναστολείς ΜΕΑ ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

- Ιστορικό αγγειοιδήματος (για παράδειγμα, οίδημα Quincke) σχετιζόμενου με προηγούμενη χορήγηση αναστολέα ΜΕΑ.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφο 4.4. και 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος υπότασης και/ ή νεφρικής ανεπάρκειας:

Σε ασθενείς με υπέρταση χωρίς περαιτέρω ιατρικές επιπλοκές, συμπτωματική υπόταση έχει παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις μετά την πρώτη δόση ή μετά από αύξηση της δόσης. Σημαντική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης εμφανίζεται υπό συγκεκριμένες συνθήκες, ιδιαίτερα σε περίπτωση σοβαρής μείωσης υγρών και νατρίου (δίαιτα χαμηλή σε αλάτι, παρατεταμένη θεραπεία με διουρητικά, αιμοκάθαρση, διάρροια ή εμετός), στένωση νεφρικής αρτηρίας, καρδιακή ανεπάρκεια και κίρρωση ήπατος με οίδημα και/ ή ασκίτη. Η καταστολή που επιφέρει ο αναστολέας ΜΕΑ στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αρτηριακή υπόταση και/ ή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα κατά την πρώτη δόση, όταν αυξάνεται η δόση και κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων θεραπείας. Σοβαρή υπόταση μπορεί να οδηγήσει σε λιποθυμία και/ ή ισχαιμικές βλάβες σε όργανα με αρτηριακές διαταραχές (για παράδειγμα, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).

Σε ασθενείς αυτού του κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με στηθάγχη ή εγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές, η θεραπεία με DAMAN πρέπει να ξεκινά υπό στενή ιατρική παρακολούθηση σε μικρές δόσεις με προσεκτική ρύθμιση της δόσης. Σε περίπτωση προηγούμενης διουρητικής θεραπείας, συνιστάται η διακοπή του διουρητικού τουλάχιστον 72 ώρες πριν ξεκινήσει η θεραπεία με DAMAN και η έναρξη με δόση 0,5 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο όγκος υγρών και άλατος πρέπει να αποκατασταθεί πριν την έναρξη της θεραπείας με DAMAN.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει αρτηριακή υπόταση ή νεφρική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να απαιτηθεί μείωση δόσης ή αναστολή της θεραπείας με DAMAN και/ ή διουρητικά.

Η περίπτωση εμφάνισης αρτηριακής υπότασης μετά την αρχική δόση δεν εξαιρεί επακόλουθη θεραπεία με DAMAN εφόσον η δόση ρυθμίζεται προσεκτικά.

Εάν εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και αν απαιτείται, να του χορηγηθεί ενδοφλέβια φυσιολογικός ορός. Εάν εμφανιστεί σχετιζόμενη βραδυκαρδία, μπορεί να απαιτηθεί ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης.

Ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση:

Η θεραπεία της νεφραγγειακής υπέρτασης πραγματοποιείται μέσω επαναγγειοποίησης.

Παρόλα αυτά, οι αναστολείς ΜΕΑ μπορούν να χρησιμοποιηθούν έως ότου πραγματοποιηθεί η επαναγγειοποίηση ή σε περίπτωση που μια τέτοιου είδους διαδικασία δε μπορεί να πραγματοποιηθεί. Ο κίνδυνος σοβαρής αρτηριακής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας είναι αυξημένος όταν ασθενείς με προϋπάρχουσα ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας λαμβάνουν θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ. Τα διουρητικά μπορεί να αυξήσουν περαιτέρω τον κίνδυνο. Απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστεί με μόνο μικρές αλλαγές στην κρεατινίνη του ορού ακόμα και σε ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής

αρτηρίας. Για τους ασθενείς αυτούς, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά στο νοσοκομείο υπό στενή ιατρική παρακολούθηση με μικρές δόσεις και με προσεκτική ρύθμιση δόσης. Η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να διακόπτεται και η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:

Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, η δόση πρέπει να μειωθεί αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι ≤ 0.5 ml/s (≤ 30 ml/λεπτό) (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου του ορού να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας και ακολούθως, όπως κρίνεται κατάλληλο. Κάποιοι υπερτασικοί ασθενείς χωρίς προηγούμενη διαγνωσμένη νεφρική νόσο μπορεί να εμφανίσουν αύξηση στη ουρία και την κρεατινίνη του ορού, όταν το DAMAN χορηγείται ταυτόχρονα με διουρητικά. Μπορεί να παρουσιαστεί πρωτεϊνουρία.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας, καθώς και μετά από μεταμόσχευση νεφρού, υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Εάν διαγνωστεί έγκαιρα, η επιδείνωση αυτή της νεφρικής λειτουργίας είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας.

Αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας

Η αξιολόγηση του ασθενή πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση νεφρικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής. Πρωτεϊνουρία μπορεί να εμφανιστεί εάν η νεφρική ανεπάρκεια προϋπάρχει της θεραπείας ή εάν χρησιμοποιούνται σχετικά υψηλές δόσεις.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Καθώς το trandolapril είναι προφάρμακο, το οποίο μεταβολίζεται στη δραστική του μορφή στο ήπαρ, ιδιαίτερη προσοχή και στενή παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Αγγειοοίδημα:

Περιπτώσεις οιδήματος στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα, τη γλωττίδα και/ ή το λάρυγγα, καθώς και στα άκρα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένου του trandolapril. Αγγειοοίδημα μπορεί να παρουσιαστεί ιδιαίτερα κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Σπάνια εμφανίζεται μόνο μετά από παρατεταμένη θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία με DAMAN πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να τίθεται υπό παρακολούθηση έως την πλήρη υποχώρηση του οιδήματος. Όταν το οίδημα περιορίζεται μόνο στο πρόσωπο, εξαφανίζεται γενικά χωρίς θεραπεία.

Ο συνδυασμός οιδήματος στο πρόσωπο και το λάρυγγα μπορεί να αποβεί απειλητικός για τη ζωή του ασθενή. Το πρήξιμο της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα μπορεί να επιφέρει αναπνευστική απόφραξη. Υποδόρια αδρεναλίνη 0.1% (0.3-0.5 ml) πρέπει να χορηγηθεί άμεσα, καθώς και να ληφθούν άλλα θεραπευτικά μέτρα, όπως κρίνεται απαραίτητο.

Μετά από μια τέτοια αντίδραση, η θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ δεν πρέπει να συνεχιστεί. Οι ασθενείς με προηγούμενο οίδημα Quincke, το οποίο δεν έχει συσχετισθεί με θεραπεία αναστολέα ΜΕΑ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο νέου οιδήματος Quincke εάν λάβουν θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ.

Έχει αποδειχθεί ότι οι αναστολείς MEA προκαλούν συχνότερα αγγειοοίδημα σε μαύρους από ότι σε μη μαύρους ασθενείς.

Εθνικές διαφορές:

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς MEA, το DAMAN μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους από ότι σε μη μαύρους ασθενείς. Αυτό πιθανώς να οφείλεται σε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης χαμηλών επιπέδων ρενίνης σε υπερτασικούς μαύρους ασθενείς.

Βήχας:

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολέα MEA, ξηρός και μη παραγωγικός βήχας μπορεί να εμφανιστεί, ο οποίος θα εξαφανιστεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εάν η θεραπεία με αναστολέα MEA κρίνεται απαραίτητη, η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να τεθεί υπό εξέταση.

Υπερκαλιαιμία:

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολέα MEA ή με καλιοσυντηρητικά διουρητικά (παράγοντες αντιμετώπισης υποκαλιαιμίας), ιδιαίτερα σε ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας, σακχαρώδη διαβήτη και/ ή καρδιακή ανεπάρκεια.

Χειρουργική επέμβαση/ αναισθησία:

Σε ασθενή που υποβάλλεται σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια αναισθησίας με πιθανώς υποτασικούς παράγοντες, οι αναστολείς MEA μπορεί να προκαλέσουν πιθανώς σοβαρή αρτηριακή υπόταση, η οποία μπορεί να διορθωθεί με υποκατάστατα πλάσματος. Εάν η διακοπή της θεραπείας με αναστολέα MEA δεν είναι δυνατή, η θεραπεία αύξησης του όγκου του αίματος πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Αορτική στένωση/ υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:

Οι αναστολείς MEA πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με αορτική στένωση ή απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Ουδετεροπενία/ ακοκκιοκυττάρωση:

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί ουδετεροπενία και ακοκκιοκυττάρωση μετά τη θεραπεία με αναστολείς MEA, οι οποίοι χορηγήθηκαν σε υψηλές δόσεις και/ ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σχετιζόμενη με νόσους συνδετικού ιστού (για παράδειγμα, ερυθρηματώδη λύκο και σκληρόδερμα), καθώς και μετά από ανοσοκατασταλτική θεραπεία με παράγοντες που εμφανίζουν δυνητικό κίνδυνο λευκοπενίας. Η ουδετεροπενία είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του αναστολέα MEA. Η καλύτερη πρόληψη είναι η προσεκτική τήρηση της συνιστώμενης δόσης. Σε περίπτωση που η θεραπεία με αναστολέα MEA κρίνεται απαραίτητη σε ασθενείς με τέτοιο κίνδυνο, η αναλογία κινδύνου/ οφέλους πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά. Τακτική παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων και της πρωτεϊνουρίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με αγγειακές νόσους κολλαγόνου (για παράδειγμα, ερυθρηματώδη λύκο ή σκληρόδερμα), οι οποίες σχετίζονται ιδιαίτερα με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας και ταυτόχρονη θεραπεία, συγκεκριμένα με κορτικοστεροειδή και αντιμεταβολίτες.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις σε σχέση με αιμοκάθαρση:

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς MEA και υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με πολυακρυλινιτριλικές μεμβράνες υψηλής ροής δύνανται να εμφανίσουν αναφυλακτικές αντιδράσεις όπως οίδημα προσώπου, εξάψεις, αρτηριακή υπόταση και δύσπνοια. Οι αναστολείς MEA πρέπει να αποφεύγονται κατά τη θεραπεία των εν λόγω ασθενών.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας:

Σπάνια ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θειϊκή δεξτράνη έχουν εμφανίσει αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις επικίνδυνες για την ζωή τους. Αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν με προσωρινή διακοπή της θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ πριν την κάθε αφαίρεση.

Απευαισθητοποίηση:

Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια θεραπείας απευαισθητοποίησης (π.χ. δηλητήριο από υμενόπτερα) έχουν βιώσει επιμένουσες αναφυλακτικές αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν όταν οι αναστολείς ΜΕΑ διακόπηκαν προσωρινά αλλά, επανεμφανίστηκαν στην περίπτωση ακούσιας επαναχορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Κύηση

Οι αναστολείς ΜΕΑ δε θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός από την περίπτωση που η θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να λάβουν εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν ένα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην κύηση. Όταν διαγνωστεί η κύηση, η θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, και, εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6).

Λακτόζη:

Οι ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη λακτόζη, μια συγκεκριμένη μορφή κληρονομικής ανεπάρκειας της λακτάσης (ανεπάρκειας Λακτάσης Lapp) ή με κακή απορρόφηση γλυκόζης/γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν το φάρμακο αυτό.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνδυασμοί που απαιτούν προειδοποίηση:

Κάλιο ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά:

Η ταυτόχρονη χορήγηση καλίου ή καλιοσυντηρητικών διουρητικών αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας. Εάν ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, απαιτείται συχνός έλεγχος των επιπέδων καλίου στο ορό.

Χρήση μόνο με προσοχή:

Διουρητικά:

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με διουρητικά, ιδιαίτερα εκείνοι που έχουν ξεκινήσει πρόσφατα τη θεραπεία ή εκείνοι με υποογκαιμία και/ή χαμηλές τιμές άλατος, μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή πτώση της αρτηριακής πίεσης και/ή προ-νεφρική βλάβη μετά την αρχική θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ. Ο κίνδυνος υποτασικών επεισοδίων μπορεί να μειωθεί διακόπτοντας τα διουρητικά, αυξάνοντας εκ των προτέρων τη λήψη άλατος και ξεκινώντας θεραπεία με μικρότερες αρχικές δόσεις αναστολέα ΜΕΑ. Περαιτέρω αύξηση δόσης πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή. Το DAMAN μπορεί να εξασθενίσει την απώλεια καλίου που προκαλείται από θειαζιδικά διουρητικά. Όπως συμβαίνει με όλα τα αντιυπερτασικά, ο συνδυασμός με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αυξάνει τον κίνδυνο ορθοστατικής υπότασης.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες:

Ο συνδυασμός trandolapril και άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων μπορεί να ενισχύσει την αντιυπερτασική απόκριση στους αναστολείς ΜΕΑ.

Λίθιο:

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέα ΜΕΑ και λιθίου μπορεί να μειώσει την αποβολή του λιθίου. Τα επίπεδα λιθίου στον ορό πρέπει να ελέγχονται συχνά.

Αναισθητικά:

Οι αναστολείς ΜΕΑ μπορεί να ενισχύσουν την υποτασική επίδραση κάποιων αναισθητικών.

Μορφίνη/ αντιψυχωσικοί παράγοντες:

Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης μπορεί να εμφανιστεί ορθοστατική υπόταση.

Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδιο:

Εάν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λευκοπενίας.

Σημείωση:

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):

Η αντιυπερτασική δράση των αναστολέων ΜΕΑ μπορεί να μειωθεί από τη χορήγηση ΜΣΑΦ. Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης πρέπει να είναι πιο τακτικός κατά την έναρξη ή τη διακοπή της ταυτόχρονης θεραπείας με ΜΣΑΦ. Μια πρόσθετη επίδραση αύξησης του καλίου του ορού έχει περιγραφεί σε ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ και αναστολέων ΜΕΑ, ενώ μπορεί να μειωθεί η νεφρική λειτουργία. Οι επιδράσεις αυτές είναι γενικά αναστρέψιμες και εμφανίζονται κυρίως σε ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας.

Συμπαθητικομιμητικά:

Μπορεί να μειώσουν την υποτασική δράση των αναστολέων ΜΕΑ. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά ώστε να εξασφαλιστεί η επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος.

Αντιδιαβητικά:

Παρόλο που στις κλινικές μελέτες δεν έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ινσουλίνη ή από του στόματος αντιδιαβητικά ταυτόχρονα με αναστολέα ΜΕΑ, περιπτώσεις υπογλυκαιμίας έχουν αναφερθεί σε τέτοιου είδους ασθενείς. Συνεπώς, η γλυκόζη του αίματος πρέπει να παρακολουθείται στενά στους διαβητικούς ασθενείς, ιδιαίτερα κατά την έναρξη ή την αύξηση της δόσης του αναστολέα ΜΕΑ.

Αντιόξινα:

Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση των αναστολέων ΜΕΑ. Συνεπώς, πρέπει να υπάρχει διαφορά τουλάχιστον δύο ωρών μεταξύ της χορήγησης DAMAN και αντιόξινων.

Αλκοόλ:

Η πρόσληψη αλκοόλ αυξάνει την υποτασική δράση του [trandolapril](#).

Χρήση πολυακρυλονιτριλικών μεμβρανών υψηλής ροής σε αιμοκάθαρση:

Αναφυλακτικές αντιδράσεις σε πολυακρυλονιτριλικές μεμβράνες υψηλής ροής που χρησιμοποιούνται στην αιμοκάθαρση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ. Όπως συμβαίνει και με άλλα υπερτασικά της ίδια χημικής κατηγορίας, ο

συνδυασμός αυτός πρέπει να αποφεύγεται κατά τη χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ σε ασθενείς νεφρικής αιμοκάθαρσης.

Απουσία αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Σε μελέτες υγιών εθελοντών, δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη συγχορήγηση του trandolapril με digoxin, furosemide, nifedipin, glibenclamide, propranolol ή cimetidin. Οι αντιπηκτικές ιδιότητες της warfarin δεν επηρεάστηκαν μετά την ταυτόχρονη χορήγηση trandolapril.

Σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν παρατηρήθηκαν κλινικές αλληλεπιδράσεις κατά την ταυτόχρονη χορήγηση trandolapril και θρομβολυτικών, ακετυλοσαλικυλικού οξέος, βήτα αναστολέων, ανταγωνιστών ασβεστίου, νιτρικών, αντιπηκτικών, διουρητικών ή διγοξίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Η χρήση των αναστολέων ΜΕΑ δε συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των αναστολέων ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφο 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά την έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έχουν ολοκληρωθεί. Παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλειστεί μία μικρή αύξηση του κινδύνου τερατογένεσης. Εκτός από την περίπτωση που η θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να λάβουν εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν ένα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην κύηση. Όταν η κύηση έχει διαγνωστεί, η θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, και, εάν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι αυξάνει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης της αυχενικής μοίρας) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. 5.3). Στην περίπτωση που υπάρχει έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και της αυχενικής μοίρας. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν αναστολείς ΜΕΑ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφο 4.3 και 4.4).

Γαλουχία:

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του trandolapril κατά το θηλασμό, το trandolapril δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά το θηλασμό, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν αναμένεται σημαντική επίδραση.

Εξαιτίας των διαφορών κάθε ατόμου ως προς την αντίδραση σε έναν αναστολέα ΜΕΑ, η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων μπορεί να μειωθεί.

Ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, μετά από αύξηση της δόσης ή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης με αλκοόλ, το trandolapril μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών σε λιγότερο ή πιο ήπιο βαθμό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθως μέτριες:

Ο βήχας είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (4%).

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος Άγνωστη συχνότητα	Ακοκκιοκυττάρωση, λευκοπενία
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος Άγνωστη συχνότητα	Αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων κνησμού και δερματικών εξανθημάτων.
Διαταραχές μεταβολισμού και διατροφής Άγνωστη συχνότητα	Υπερκαλιαιμία.
Ψυχιατρικές διαταραχές Σπάνια – πολύ σπάνια (<1/1000)	Νευρική κατάσταση, δυσκολία στον ύπνο, υπνηλία.
Διαταραχές ΚΝΣ και περιφερειακού νευρικού συστήματος Συχνά (>1/100 και <1/10)	Πονοκέφαλος, ζαλάδα.
Διαταραχές μυοκαρδίου, ενδοκαρδίου, περικαρδίου και βαλβίδων Όχι συχνά (>1/1000 και <1/100)	Αίσθημα παλμών.
Αγγειακές (εξωκαρδιακές) διαταραχές Συχνά – πολύ συχνά (>1/100) Άγνωστη συχνότητα	Αρτηριακή υπόταση. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συγκοπή.
Αναπνευστικές - θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου Συχνά (>1/100 και <1/10) Σπάνια – πολύ σπάνια (<1/1000) Άγνωστη συχνότητα	Βήχας. Ενόχληση στο λαιμό, ρινορραγία. Δύσπνοια, βρογχίτιδα.
Γαστρεντερικές διαταραχές Όχι συχνά (>1/1000 και <1/100)	Ναυτία.

Σπάνια – πολύ σπάνια (<1/1000) Άγνωστη συχνότητα	Εμετός, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία. Ξηροστομία, παγκρεατίτιδα.
Δερματολογικές διαταραχές Όχι συχνά (>1/1000 και <1/100) Σπάνια – πολύ σπάνια (<1/1000) Άγνωστη συχνότητα	Κνησμός, δερματικό εξάνθημα. Αγγειοοίδημα, τάση προς εφίδρωση, κνίδωση. Αλωπεκία.
Διαταραχές μυοσκελετικού, συνδετικού ιστού και οστών Σπάνια – πολύ σπάνια (<1/1000)	Μυαλγία.
Νεφρικές και ουρικές διαταραχές Άγνωστη συχνότητα	Λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις σημείου χορήγησης Συχνά (>1/100 και <1/10) Όχι συχνά (>1/1000 και <1/100) Σπάνια – πολύ σπάνια (<1/1000) Άγνωστη συχνότητα	Ασθένεια. Αδιαθεσία. Εξάψεις. Πυρετός.
Εργαστηριακές εξετάσεις Άγνωστη συχνότητα	Αυξήσεις στη ουρία και την κρεατινίνη ορού, μειωμένος αριθμός θρομβοκυττάρων, αυξημένες μετρήσεις ηπατικών ενζύμων (συμπεριλαμβανομένων ASAT και ALAT).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για αναστολείς MEA ως σύνολο (δεν αναφέρεται συχνότητα):

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος:
Πανκυτταροπενία.

Διαταραχές μυοκαρδίου, ενδοκαρδίου, περικαρδίου και βαλβίδων:
Στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, βραδυκαρδία, καρδιακή ανακοπή, ταχυκαρδία.

Αγγειακές (εξωκαρδιακές) διαταραχές:
Εγκεφαλική αιμορραγία, παροδική ισχαιμία.

Δερματολογικές διαταραχές:

Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Αυξημένη αιμοσφαιρίνη και αυξημένος αιματοκρίτης.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα:

Οι υψηλότερες δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες είναι 32 mg (άπαξ δόσεις χορηγούμενες σε υγιείς εθελοντές) και 16 mg (επαναλαμβανόμενες δόσεις σε υπερτασικούς ασθενείς), αντιστοίχως.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι σοβαρή υπόταση, σοκ, αφασία, βραδυκαρδία, διαταραχή ηλεκτρολυτών και νεφρική βλάβη.

Αντιμετώπιση:

Μετά την λήψη υπερβολικής δόσης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά, κατά προτίμηση σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη του ορού πρέπει να μετρώνται συχνά. Οι θεραπευτικές διαδικασίες εξαρτώνται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Η εκκένωση του περιεχομένου του στομάχου πρέπει να τεθεί υπό εξέταση εάν η λήψη είναι πρόσφατη. Σε περίπτωση συμπτωματικής υπότασης, ο ασθενής τοποθετείται σε θέση αντιμετώπισης καταπληξίας. Η σοβαρή υπόταση μπορεί να διορθωθεί με φυσιολογικό ορό ή άλλες μορφές υποκατάστατων πλάσματος. Η θεραπεία με αγγειοτασίνη II μπορεί να τεθεί υπόψη σε σχετικό κέντρο.

Δεν είναι γνωστό αν το trandolapril αποβάλλεται από το σώμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό μέσω της αιμοκάθαρσης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς MEA, μη σύνθετοι – Κωδικός ATC: C 09 AA10

Το trandolapril είναι ένας αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης (αναστολέας MEA) χωρίς σουλφυδρυλική ομάδα, ο οποίος χορηγείται από του στόματος. Επιπροσθέτως της αναστολής του MEA στο πλάσμα, το trandolapril έχει επιδείξει πειραματικά ότι αναστέλλει το MEA στους ιστούς (ιδιαίτερα στον αγγειακό, καρδιακό και επινεφριδιακό ιστό). Η κλινική σημασία της αναστολής MEA στους ιστούς δεν έχει αποδειχθεί για τους ανθρώπους.

Το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτασίνης είναι μια εξοπεπτιδάση, που επιτρέπει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στην αγγειοσυσπαστική αγγειοτασίνη II, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί την αποικοδόμηση της αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης προς αδρανή μόρια.

Μικρές δόσεις trandolapril προκαλούν δραστική αναστολή του MEA, η οποία μειώνει την παραγωγή αγγειοτασίνης II, μειώνει την έκκριση αλδοστερόνης και αυξάνει τη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα αναστέλλοντας την αρνητική ανατροφοδότηση της απελευθέρωσης της ρενίνης.

Το trandolapril συνεπώς ρυθμίζει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του όγκου του αίματος και της αρτηριακής πίεσης .

Η αναστολή της αποικοδόμησης της βραδυκινίνης, η απελευθέρωση προσταγλανδινών και η μειωμένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αποτελούν άλλους μηχανισμούς δράσης, οι οποίοι μπορεί να είναι σημαντικοί για την αγγειοδιασταλτική δραστηριότητα των αναστολέων ΜΕΑ.

Οι ιδιότητες του trandolapril μπορούν να εξηγήσουν την υποστροφή της καρδιακής υπερτροφίας με βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας και βελτίωση της αρτηριακής λειτουργίας στους ανθρώπους. Επιπλέον, μείωση της αγγειακής υπερτροφίας έχει παρατηρηθεί σε ζώα.

Η πτώση της περιφερειακής αντίστασης που προκαλείται από το trandolapril δεν συνοδεύεται ούτε από κατακράτηση υγρών και άλατος ούτε από ταχυκαρδία.

Στους υπερτασικούς ασθενείς, το trandolapril μειώνει τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Το trandolapril διαθέτει αντιυπερτασική δράση, η οποία δεν εξαρτάται από τα επίπεδα ρενίνης στο πλάσμα.

Στους ανθρώπους, η αντιυπερτασική δράση του trandolapril είναι εμφανής σχεδόν 1 ώρα μετά τη χορήγηση και παραμένει για τουλάχιστον 24 ώρες, καθιστώντας δυνατή τη χορήγηση της δόσης εφ' άπαξ ημερησίως . Το trandolapril δεν επηρεάζει τον κερκάδιο (24ωρο) ρυθμό της αρτηριακής πίεσης.

Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας χωρίς την εμφάνιση ανοχής. Δεν εμφανίζεται φαινόμενο rebound μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με trandolapril συνοδεύεται από υψηλό βαθμό ποιότητας ζωής.

Ο συνδυασμός με διουρητικό ή ανταγωνιστή ασβεστίου ενισχύει την αντιυπερτασική επίδραση του trandolapril.

Μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συνολικά 1749 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε trandolapril από την τρίτη ημέρα μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και τέθηκαν υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 24 μήνες.

Η θεραπεία με trandolapril επέφερε 22 % μείωση της συνολικής θνησιμότητας, 25 % μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, 24 % μείωση του κινδύνου αιφνίδιου θανάτου, 29 % μείωση της συχνότητας εμφάνισης σοβαρής ή ανθεκτικής καρδιακής ανεπάρκειας και 14 % μείωση επανεμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με trandolapril εμφάνισαν σημαντικά λιγότερα κλινικά συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, περιφερειακού οιδήματος, δύσπνοιας, ορθόπνοιας, παροξυσμικής νυκτερινής δύσπνοιας και κόπωσης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Το trandolapril απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Η ποσότητα που απορροφάται αντιστοιχεί σε 40 έως 60% της χορηγούμενης δόσης και δεν επηρεάζεται από την κατανάλωση τροφής. Περίπου 36 % της απορροφημένης ποσότητας μετατρέπεται σε trandolaprilat. Η βιοδιαθεσιμότητα του trandolaprilat είναι περίπου 13 % μετά την από του στόματος χορήγηση trandolapril.

Κατανομή – Βιομετασχηματισμός - Απέκκριση:

Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος για το trandolapril επιτυγχάνεται περίπου 30 λεπτά μετά τη χορήγηση. Το trandolapril απομακρύνεται ταχέως από το πλάσμα με ημιπερίοδο ζωής μικρότερη της μιας ώρας.

Το trandolapril μετατρέπεται μέσω υδρόλυσης στον ενεργό μεταβολίτη trandolaprilat, ένα ειδικό αναστολέα MEA (μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτασίνης). Η ποσότητα trandolaprilat που σχηματίζεται δεν μεταβάλλεται από την κατανάλωση τροφής. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος για το trandolaprilat επιτυγχάνεται 4 έως 6 ώρες μετά τη χορήγηση.

Στο πλάσμα, το trandolaprilat βρίσκεται προσδεμένο σε πρωτεΐνες σε ποσοστό άνω του 80%. Έχει μεγάλη συγγένεια με το MEA με το οποίο προσδέεται μέχρι κορεσμού. Το trandolaprilat προσδέεται, επίσης, μη κορεσμένα στη λευκοματίνη.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση άπαξ ημερήσιων δόσεων trandolaprilat, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο σε τέσσερις ημέρες τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε νεαρούς ή ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η δραστική ημιπερίοδος ζωής της συσσώρευσης της trandolaprilat είναι μεταξύ 16 και 24 ωρών.

Η απέκκριση του μη μεταβολισμένου trandolaprilat στα ούρα αντιστοιχεί σε 10-15 % της χορηγούμενης δόσης. Μετά την από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένου προϊόντος, ποσοστό 33% της ραδιενέργειας βρίσκεται στα ούρα και 66% στα κόπρανα.

Νεφρική ανεπάρκεια:

Η νεφρική κάθαρση του trandolaprilat (περίπου 70 ml/λεπτό) είναι ανάλογη της κάθαρσης κρεατινίνης. Οι συγκεντρώσεις trandolaprilat στο πλάσμα είναι σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης \leq 30 ml/λεπτό.

Μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε, επίσης, μετά από περίπου τέσσερις ημέρες ανεξαρτήτως του βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας.

Γαλουχία:

Μία εφάπαξ από του στόματος δόση 10 mg ramipril δεν εμφάνισε ανιχνεύσιμα επίπεδα της δραστικής ουσίας στο μητρικό γάλα. Εν τούτοις η επίδραση πολλαπλών δόσεων δεν είναι γνωστή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες οξείας από του στόματος τοξικότητας του trandolapril και του ενεργού του μεταβολίτη trandolaprilat σε αρουραίους και ποντίκια επέδειξαν ότι και οι δύο ουσίες είναι μη τοξικές σε μετρήσεις LD50 άνω των 4.000 mg/kg.

Μακροπρόθεσμες μελέτες από του στόματος τοξικότητας αξιολογήθηκαν σε αρουραίους και σκυλιά για έως 18 και 12 μήνες αντίστοιχα. Τα βασικότερα ευρήματα των μελετών αυτών ήταν αναιμία (δόσεις τουλάχιστον 20 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους για 30 ημέρες, δόσεις τουλάχιστον 25 mg/kg/ημερησίως σε σκυλιά για 6 μήνες), γαστρίτιδα και έλκος (δόσεις τουλάχιστον 20 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους για 30 ημέρες, δόσεις τουλάχιστον 10 mg/kg/ημερησίως σε σκυλιά για 30 ημέρες). Νεφρικές βλάβες παρατηρήθηκαν, επίσης, σε μελέτες διάρκειας 6 μηνών σε αρουραίους και σκυλιά (δόσεις από 0.25 και 25 mg/kg/ημερησίως, αντίστοιχα), οι οποίες ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας έδειξαν επίδραση στη νεφρική ανάπτυξη σε μικρά αρουραίου με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διάτασης της νεφρικής πυέλου μετά από δόσεις τουλάχιστον 10 mg/kg/ημερησίως, χωρίς επίδραση στη φυσιολογική ανάπτυξη του απογόνου.

Το trandolapril δε εμφανίζει μεταλλαξιγόνες ή καρκινογόνες ιδιότητες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Dimeticone
Cellulose, microcrystalline
Lactose monohydrate
Starch, pregelatinised
Colloidal silicon dioxide
Magnesium stearate

Περίβλημα κάψουλων 0.5 mg:

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Erythrosine (E127)
Sunset yellow (E110)
Quinoline yellow (E104)

Περίβλημα κάψουλων 1 mg:

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Erythrosine (E127)
Sunset yellow (E110)

Περίβλημα κάψουλων 2 mg:

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Erythrosine (E127)
Sunset yellow (E110)

Περίβλημα κάψουλων 4 mg:

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Erythrosine (E127)
Red iron oxide (E172)

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φύλαξη κάτω των 25°C.

Φύλαξη στον αρχικό περιέκτη

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister (PVC/PE/PVDC/Al).

0.5 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56 και 100 καψάκια.

1mg: 28, 30, 98 και 100 καψάκια.

2 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56 και 100 καψάκια.

4 mg: 14, 20, 28, 30, 56, 84 και 90 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Meditrina ΕΠΕ

Ηρακλείτου 117, 152 38 Χαλάνδρι, Αθήνα

Τηλ: +30 210 6726260, Fax: +30 210 6726160,

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

0,5 mg: 80266/ 12-11-2009

1 mg: 80267/ 12-11-2009

2 mg: 80268/ 12-11-2009

4 mg: 80269/ 12-11-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

2008-11-28

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ