

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

#### DOLAP

kapsula, tvrda 0,5 mg

kapsula, tvrda 2 mg

*trandolapril*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

#### DOLAP 0,5 mg

Svaka kapsula sadrži 0,5 mg trandolaprila.

#### DOLAP 2 mg

Svaka kapsula sadrži 2 mg trandolaprila.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule.

### 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Hipertenzija

Svi nivoi esencijalne hipertenzije. DOLAP se može koristiti sam ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim agensima (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

##### Disfunkcija lijeve komore nakon infarkta miokarda

Pokazalo se da DOLAP povećava stopu preživljavanja nakon infarkta miokarda kod bolesnika s disfunkcijom lijeve komore (istisna frakcija  $\leq 35\%$ ) sa ili bez simptoma srčanog zatajenja i/ili rezidualnom ishemijom.

Dugotrajna primjena DOLAP-a značajno smanjuje smrtnost uzrokovanu kardiovaskularnim poremećajima. Također značajno smanjuje rizik iznenadne smrti i pojavnost teškog i na terapiju otpornog srčanog zatajenja.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Odrasli

##### Hipertenzija

Početna doza je 1 mg kao jednokratna dnevna doza. Dnevna doza se može podesiti prema odgovoru pacijenta do najviše 4 mg kao pojedinačne dnevna doza.

##### Disfunkcija lijeve komore nakon infarkta miokarda

Poslije infarkta miokarda liječenje se može započeti već trećeg dana. Početna dnevna doza je 0,5 mg. Potom se doza postupno povećava do najviše 4 mg kao jednokratna dnevna doza. Ovisno o podnošljivosti (npr. ako se pojavi simptomatska hipotenzija), povećavanje doze može se privremeno obustaviti.

U slučaju hipotenzije, mora se provjeriti i po potrebi smanjiti doze svih konkomitantnih antihipertenzivnih lijekova, npr. vazodilatatora, nitrata i diuretika.

Dozu Dolapa treba smanjiti samo ako navedene mjere nisu djelotvorne ili se ne mogu provesti. Molimo vidjeti dio 5.2 za posebne upute koje se odnose na gerijatrijske bolesnike, rodno specifične razlike i bolesnike s bubrežnim i jetrenim oštećenjem.

## **Posebne populacije**

### **Djeca**

Sigurnost i djelotvornost Dolapa kod djece nisu ustanovljene.

### **Starije osobe**

Doziranje kod starijih bolesnika jednako je kao i kod odraslih bolesnika. Nije potrebno smanjenje doze kod starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i jetre. Potreban je oprez kod starijih bolesnika koji se istodobno liječe diureticima, imaju kongestivno zatajenje srca ili insuficijenciju bubrega ili jetre. Doza se mora titrirati prema potrebi da kontroliše krvni pritisak.

### **Predhodno liječenje diureticima**

Kod bolesnika kod kojih postoji opasnost od stimulacije reninsko-angiotenzinskog sistema (npr. bolesnici s manjkom vode i soli) primjena diuretika se mora obustaviti 2 do 3 dana prije početka liječenja trandolaprilom u dozi od 0,5 mg kako bi se smanjila vjerovatnost pojave simptomatske hipotenzije. Ako je potrebno, primjena diuretika može se nastaviti kasnije.

### **Srčana insuficijencija**

Kod hipertenzivnih bolesnika sa srčanim zatajenjem, bez obzira postoji li ili ne i bubrežna insuficijencija, može se tokom liječenja ACE inhibitorima pojaviti simptomatska hipotenzija. Kod takvih bolesnika liječenje treba započeti dozom od 0,5 mg trandolaprila jedanput na dan pod pomnim medicinskim nadzorom u bolnici.

### **Doziranje kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega**

U bolesnika s blago ili umjereno narušenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 30 - 70 mL/min) preporučene su doze jednake dozama za odrasle i starije osobe.

Bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 mL/min) preporučuje se dati smanjenu početnu dozu trandolaprila (npr. početna doza 0.5 mg) potom se doza s vremenom titrira do željenog učinka.

Kod bolesnika sa klirensom kreatinina >30 mL/min nema potrebe za prilagođavanjem početne doze lijeka.

### **Dijaliza**

Nije sa sigurnošću utvrđeno mogu li se trandolapril ili trandolaprilat odstraniti dijalizom.

Međutim, pretpostavlja se da dijaliza može odstraniti dio aktivne supstance (trandolaprilat) iz cirkulacije i tako poremetiti regulaciju krvnog pritiska. Zbog toga bolesnikov krvni pritisak treba pomno nadzirati tokom dijalize, a dozu trandolaprila po potrebi prilagoditi.

### **Doziranje kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre**

Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije smanjeni metabolički klirens izvorne supstance trandolaprila i njegova aktivnog metabolita trandolaprilata uzrokuje izrazit porast nivoa trandolaprila u plazmi i nešto manji porast nivoa trandolaprilata. Zbog toga liječenje Dolapom treba započeti dozom od 0,5 mg jedanput na dan pod pomnim medicinskim nadzorom.

### **Hrana**

Apsorpcija Dolapa nije ometana unosom hrane.

## **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1 ili na bilo koji ACE inhibitor
- preosjetljivost, uključujući angioneurotski edem u anamnezi povezan s primjenom ACE inhibitora
- nasljedni/idiopatski angioneurotski edem
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- istodobna primjena Dolapa s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

#### 4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

Dolpa se ne smije davati bolesnicima s aortnom stenozom ili opstrukcijom žila koje izlaze iz srca.

Opasnost od hipotenzije i / ili zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.8)

Teški slučajevi nedostatka vode i natrija ( dijeta bez unosa soli ili dugotrajno liječenje diureticima), već ustanovljena ili sumnja na stenozu bubrežne arterije, kongestivno zatajenje srca i ciroza s ascitesom. ACE inhibitori mogu uzrokovati ozbiljnu hipotenziju, naročito u vrijeme prve doze i tokom prve dvije sedmice liječenja. Bubrežna funkcija može biti oštećena Dolapom kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, kongestivnog zatajenja srca, obostranom stenozom bubrežnih arterija i jednostranom stenozom bubrežne arterije u jednom bubregu; Kod tih bolesnika, bubrežnu funkciju treba pratiti i prekinuti terapiju ukoliko se pojavi oštećenje bubrega.

Funkcija bubrega (povećan BUN, kreatinin i proteinurija) može biti smanjena u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega tokom istodobne primjene Dolap sa diuretikom.

Osim toga, kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, treba uzeti u obzir rizik od hiperkalijemije i pacijentovo stanje elektrolita redovno provjeravati.

##### Smanjena bubrežna funkcija

Kod bolesnika s klirensom kreatinina < 30 mL/min možda će biti potrebno smanjiti dozu Dolapa, a bolesnikovu bubrežnu funkciju pomno nadzirati.

Kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, kongestivnim srčanim zatajenjem, jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije, pri postojanju samo jednog bubrega, te nakon transplantacije bubrega postoji mogućnost pogoršanja bubrežne funkcije. Kod nekih hipertenzivnih bolesnika bez očitih znakova postojeće bolesti bubrega može se pojaviti povišenje azota u ureji u krvi i kreatinina u serumu, kada se Dolap uzima istodobno s diuretikom. Moguća je proteinurija, pogotovo kod bolesnika s već oštećenom funkcijom bubrega ili kod onih koji primaju razmjerno velike doze ACE inhibitora.

Osim toga, kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom postoji rizik pojave hiperkalijemije, pa nivoa elektrolita treba redovno kontrolisati.

##### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

##### Smanjena jetrena funkcija

Budući da je trandolapril prolijek koji se u jetri metabolizira u aktivni metabolit trandolaprilat, bolesnike s oštećenjem funkcije jetre treba naročito pomno nadzirati.

##### Simptomatska hipotenzija

Kod bolesnika s nekomplikovanom hipertenzijom simptomatska hipotenzija se rijetko pojavljuje nakon uzimanja početne doze ili poslije povišenja doze Dolapa. Vjerovatnost pojave simptomatske hipotenzije veća je kod bolesnika s manjkom soli i tekućine zbog dugotrajne primjene diuretika, smanjenog unosa soli, dijalize, proljeva ili povraćanja. Zato kod takvih bolesnika manjak soli i/ili tekućine treba nadoknaditi, a primjenu diuretika obustaviti prije početka liječenja Dolapom.

Slično treba uzeti u obzir za bolesnike s ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti kod kojih bi visoki pad krvnog pritiska mogao dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

#### Hirurški zahvati/anestezija

Za vrijeme hirurških zahvata ili anestezije anestetici koji imaju hipotenzivni učinak, Dolap može blokirati stvaranje angiotenzina II koje nastaje tokom kompenzatornog lučenja renina.

#### Agranulocitoza i depresija koštane srži

Kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima zabilježena je pojava agranulocitoze i depresije koštane srži. Čini se da je rizik pojave neutropenije ovisan o dozi i vrsti lijeka, kao i o bolesnikovom kliničkom stanju. Te su pojave češće kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, pogotovo onih s pridruženim bolestima vezivnog tkiva krvnih žila. Redovno praćenje broja bijelih krvnih ćelija i nivoa proteina u urinu mora se provoditi kod bolesnika s bolestima vezivnog tkiva krvnih žila (npr. eritemski lupus i sklerodermija), naročito ako je povezana s oštećenjem funkcije bubrega i istovremenim korištenjem drugih lijekova, posebice kortikosteroida i antimetabolita. Neutropenija obično nestaje nakon prestanka liječenja ACE inhibitorom.

#### Hiperkalijemija

Povišenje serumskih koncentracija kalija se zapaža kod hipertenzivnih bolesnika, pogotovo ako postoji bubrežna insuficijencija. Vidjeti također dio 4.5.

Među faktorima rizika za razvoj hiperkalijemije navode se bubrežna insuficijencija, primjena diuretika koji čuvaju kalij, istodobna primjena lijekova za hipokalijemiju, šećerna bolest i/ili disfunkcija lijeve klijetke poslije infarkta miokarda.

#### Angioneurotski edem

Primjena trandolaprila može prouzrokovati pojavu angioneurotskog edema koji se očituje kao oticanje lica, udova, jezika, glasnica, i/ili grkljana. Angioneurotski edem uzrokovan ACE inhibitorima se češće javlja kod osoba crne boje kože, nego kod ostalih osoba.

Kod bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima primjećuje se i intestinalni angioedem. Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika kod kojih se pojavi bol u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja).

Kod pojave angioneurotskog edema treba odmah obustaviti primjenu Dolapa, a bolesnike pomno nadzirati do nestanka simptoma.

Angioneurotski edem lica obično spontano nestaje. Edem koji osim lica zahvati i glasnice opasan je za život jer može prouzrokovati opstrukciju dišnih puteva.

Kod angioneurotskog edema jezika, glasnica ili ždrijela treba odmah dati supkutano 0,3 – 0,5 mL otopine adrenalina (1:1000) uz druge potrebne terapijske postupke. Bolesnicima s idiopatskim angioneurotskim edemom u anamnezi Dolap treba davati oprezno, a njegova je primjena kontraindicirana ako je angioneurotski edem zabilježen kao nuspojava nekog ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3.)

#### **Neutropenija**

Vrlo rijetki slučajevi neutropenije zabilježeni su tokom korištenjem ACE inhibitora, iako uzročna veza nije uspostavljena. Kao i kod bilo kojih ACE inhibitora, potrebno je pratiti broj bijelih krvnih ćelija, naročito kod bolesnika s bubrežnim i / ili bolesti vezivnog tkiva.

Potrebno je uraditi detaljan pregled bubrežne funkcije pacijenta, prije početka liječenja, te istu pratiti tokom liječenja. Ukoliko je bubrežna funkcija narušena ili se primjenjuju razmjerno velike doze, može se pojaviti proteinurija.

#### Poliakrilonitrilne membrane

Anafilaktoidna reakcije na poliakrilonitrilnim membranama visokog toka koje se koriste u hemodijalizi zabilježene su kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Kao i kod drugih ACE inhibitora, ova kombinacija stoga treba izbjegavati bilo korištenjem alternativnih antihipertenzivnih lijekova ili alternativnih membrane za hemodijalizu.

#### Antidijabetički lijekovi

Istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (inzulin ili oralnih antidijabetika) može sniziti nivo šećera u krvi i dovesti do hipoglikemije. Veća je vjerovatnoća da će se pojaviti tokom prvih sedmica kombinovanog liječenja kod bolesnika s oštećenjem bubrega.

### Bolesnici s renovaskularnom hipertenzijom

ACE inhibitori se mogu koristiti sve dok ne počne kurativno liječenje renovaskularne hipertenzije, ili ako se takav postupak ne može provesti. Rizik od teške arterijske hipotenzije i insuficijencije bubrega povećan je ako se bolesnici s prethodnom jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije liječe ACE inhibitorom. Diuretici mogu dodatno povećati taj rizik. Do gubitka bubrežne funkcije može doći i kod samo malih promjena serumskog kreatinina, čak i kod bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije. Kod tih bolesnika liječenje treba započeti niskim dozama i uz pažljivu prilagodbu doze u bolnici pod strogim ljekarskim nadzorom. Potrebno je obustaviti liječenje diureticima te pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu u početnim sedmicama liječenja.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost trandolaprila nisu ispitivane kod djece.

### Trudnoća

ACE-inhibitore ne smije se uvoditi u liječenje tokom trudnoće. Ako se nastavak liječenja ACE-inhibitorom ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na neki drugi antihipertenziv koji ima dokazan sigurnosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE-inhibitorom te po potrebi uvesti zamjensku terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

### Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o korištenju trandolaprila tokom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena u tom razdoblju. Bolje bi bilo zamjensko liječenje drugim antihipertenzivom koji ima bolje određen sigurnosni profil za primjenu tokom dojenja, naročito ukoliko se doji novorođenče ili nedonošče.

### **Anafilaktoidna reakcija i moguće povezane reakcije**

#### Desenzitacija

Anafilaktoidne reakcije (u nekim slučajevima po život opasne) mogu se javiti kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore za vrijeme desenzitizacije protiv otrova životinja.

Dva bolesnika podvrgnuta desenzibilizaciji otrovom himenoptera (opnokrilaca) tokom terapije ACE inhibitorima zadobili su po život opasne anafilaktoidne reakcije. Kod istih bolesnika, te reakcije ne javljaju kada su ACE inhibitori privremeno zadržani, ali su se pojavili kada su ACE inhibitori ponovno primjenjeni.

#### Afereza lipoproteina niske gustoće (LDL)

Zabilježene su po život opasne anafilaktoidne reakcije kod bolesnika koji su za vrijeme LDL afereze uzeli ACE inhibitore.

#### Anafilaktoidna reakcija tokom izlaganja membrana

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su kod bolesnika dijaliziranih s membranama visokog toka i tretirati istodobno s ACE inhibitorom. Anafilaktoidne reakcije također su zabilježene kod bolesnika podvrgnutih aferezi lipoproteinima niske gustoće sa apsorpcijom dekstran sulfatom.

#### Hiperkalijemija

Povišenje serumskih koncentracija kalija se zapaža kod hipertenzivnih bolesnika, pogotovo ako postoji bubrežna insuficijencija ili dijabetes melitus.

Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije uključuju: insuficijencija bubrega, kalij štedeći diuretici, popratna upotrebu sredstva za liječenje hipokalijemija, šećerna bolest i / ili disfunkcija lijeve komore nakon infarkta miokarda.

#### Kašalj

Za vrijeme liječenja ACE inhibitorom može se pojaviti suhi, neproduktivni kašalj koji nestaje nakon prekida primjene.

#### Pomoćne tvari

Dolap sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili gluukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

#### Terapija diureticima

Istovremena primjena s diureticima i drugim antihipertenzivnim lijekovima može pojačati antihipertenzivno djelovanje Dolapa. Blokatori adrenergičkih receptora smiju se uzimati zajedno s trandolaprilom samo uz redovan ljekarski nadzor.

Diuretici koji čuvaju kalij (npr. spironolakton, amilorid, triamteren) i nadomjesci kalija mogu povećati rizik pojave hiperkalemije, pogotovo kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, šećernom bolesti i/ili disfunkcijom lijeve komore nakon infarkta miokarda. U randomiziranom, placebo kontrolisanom, usporednom ispitivanju grupa TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) kod bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda s rezidualnom sistoličkom disfunkcijom lijeve komore, hiperkalemija je prijavljena kao nuspojava u 5% (0,2% povezanost) ispitanika koji su primali trandolapril, odnosno 3% ispitanika (bez ikakve povezanosti) koji su dobivali placebo. U ovom je ispitivanju 80% ispitanika dobivalo diuretike. Vidjeti dio 4.4.

Dolap može ublažiti gubitak kalija izazvan primjenom tiazidnih diuretika.

#### Antidijabetici

Kao i kod drugih ACE inhibitora, istovremena primjena trandolaprila i antidijabetika (inzulina ili oralnih hipoglikemika) može pojačati hipoglikemijsko djelovanje antidijabetika i tako povećati rizik od hipoglikemije.

#### Litij

Dolap može smanjiti izlučivanje litija, pa zato serumske koncentracije litija treba redovno kontrolisati.

#### **Blokatori angiotenzin II receptora, Aliskiren**

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

#### **Ostalo**

Za vrijeme liječenja ACE inhibitorima zabilježene su anafilaktoidne reakcije na visokopropusne poliakrilnitrilne membrane koje se koriste pri hemodijalizi. Ako se ACE inhibitori propisuju dijaliziranim bolesnicima, treba izbjegavati primjenu spomenutih dijaliznih membrana.

Kao i kod svih antihipertenziva, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu koja se primjenjuje u višim dozama kao protuupalni lijek, npr. za liječenje boli) mogu oslabiti antihipertenzivno djelovanje trandolaprila. Potrebno je pojačano pratiti krvni pritisak ako se dodaje ili ukida NSAID bolesniku koji se liječi trandolaprilom.

NSAID-i, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu, osim ako se acetilsalicilatna kiselina ne koristi u nižim dozama kao inhibitor agregacije trombocita, moraju se izbjegavati s ACE inhibitorima kod bolesnika sa zatajenjem srca.

ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivno djelovanje nekih inhalacijskih anestetika.

Istovremena primjena ACE inhibitora i alopurinola, citostatika ili imunosupresivnih lijekova, sistemskih kortikosteroida ili prokainamida može povećati rizik nastanka leukopenije.

Antacidi mogu smanjiti bioraspoloživost ACE inhibitora.

Alkohol povećava rizik od hipotenzije.

Budući da simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno djelovanje ACE inhibitora, bolesnike treba pomno nadzirati.

Kao i kod drugih antihipertenziva, istovremena primjena s neurolepticima ili tricikličkim antidepresivima povećava rizik od ortostatske hipotenzije.

Kod bolesnika s disfunkcijom lijeve komore poslije infarkta miokarda nisu zabilježene kliničke interakcije pri istodobnoj primjeni Dolapa i trombolitika, acetilsalicilne kiseline, beta-adrenergičkih blokatora, blokatora kalcijevih kanala, nitrata, antikoagulansa, diuretika ili digoksina.

Nisu pronađene značajne kliničke interakcije između trandolaprilata (aktivni metabolit) i cimetidina.

Zlato: Nitritoidna reakcija (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) je rijetko prijavljena u bolesnika na terapiji s injektiranim zlatom (natrijev aurothiomalate) i istodobnoj terapiji ACE inhibitora.

### **Posebne populacije**

#### **Pedijatrijska populacija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ne preporučuje se primjena ACE inhibitora u periodu od prva tri mjeseca trudnoće, dok je tokom drugog i trećeg tromjesečja kontraindicirana. Prije početka liječenja treba isključiti postojanje trudnoće, a za vrijeme liječenja treba provoditi odgovarajuće kontracepcijske mjere.

Epidemiološki dokazi povezani s rizikom od teratogenosti nakon izlaganja ACE - inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće ne dopuštaju konačan zaključak; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Ako se nastavak liječenja ACE-inhibitorom ne smatra neophodnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću treba zamijeniti postojeću terapiju drugim antihipertenzivom koji ima dokazan sigurnosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE-inhibitorom te po potrebi uvesti zamjensku terapiju.

Poznato je da izlaganje ACE-inhibitoru u drugom i trećem tromjesečju kod ljudi izaziva fetotoksičnost (oslabljena bubrežna funkcija, oligohidramnios, zastoj u osifikaciji lobanje) i neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ukoliko je došlo do izlaganja ACE- inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučna provjera bubrežne funkcije i lobanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE-inhibitore treba pažljivo motriti kako bi se uočili znakovi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o korištenju trandolaprila tokom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena u tom razdoblju. Bolje bi bilo zamjensko liječenje drugim antihipertenzivom koji ima bolje određen sigurnosni profil za primjenu tokom dojenja, osobito ukoliko se doji novorođenče ili nedonošče.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

S obzirom na farmakološka svojstva Dolap ne očekuju se značajniji učinci. Međutim, kod nekih osoba ACE inhibitori mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima, pogotovo u početnom razdoblju liječenja, kod promjene antihipertenzivnog lijeka, ili pri istovremenom uzimanju lijeka s alkoholom. Zbog toga nije preporučljivo voziti ili upravljati strojevima nekoliko sati nakon uzimanja prve doze, odnosno poslije svakog povišenja doze lijeka.

## **4.8. Neželjena dejstva**

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima hipertenzije (n=2520) i nakon infarkta miokarda (n=876) te one prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave koje su bile barem moguće povezane s primjenom lijeka navedene su u tablici unutar svakog organskog sustava prema učestalosti pojavljivanja: česte ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) i nepoznato (nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet; učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućoj ozbiljnosti, kada je bilo moguće odrediti ozbiljnost.

Organski sistem	Učestalost			
	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		infekcije gornjeg dišnog sistema	infekcije mokraćnog sustava, bronhitis, faringitis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema			leukopenija, anemija, poremećaj trombocita, poremećaj leukocita	agranulocitoza, pancitopenija, smanjen broj trombocita, snižena vrijednost hemoglobina,
				snižena vrijednost hematokrita hemolitička anemija, eozinofilija/povećan ANA (anti- nuklearno-antitijelo)
Poremećaji imunološkog sistema			preosjetljivost	
Endokrini poremećaji				hiperkalemija
Poremećaji metabolizma i prehrane			hiperglikemija, hiponatrijemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hiperuricemija, giht, anoreksija, pojačan apetit, poremećaj enzima	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica, smanjenje libida	halucinacije, depresija, poremećaj spavanja, anksioznost, agitacija, apatija	
Poremećaji živčanog sistema	glavobolja, omaglica	somnolencija	cerebrovaskularni događaj, sinkopa, mioklonus, parestezija, migrena, migrena bez aure, poremećaj okusa	tranzitorna ishemična ataka, cerebralno krvarenje, poremećaj ravnoteže
Poremećaji oka			blefaritis, edem konjunktive, oštećenje vida, poremećaj oka	
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica	tinitus	



Srčani poremećaji		palpitacije	infarkt miokarda, ishemija miokarda, angina pectoris, srčano zatajenje, ventrikularna tahikardija, tahikardija, bradikardija	atrioventrikularni blok, srčani arest, aritmija, poremećen EKG
Krvožilni poremećaji	hipotenzija*	navala vrućine	hipertenzija, angiopatija, ortostatska hipotenzija, periferni vaskularni poremećaj, varikoziteti vena	
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	kašalj	upala gornjeg dijela dišnog sistema, kongestija gornjeg dijela dišnog sistema	dispneja, epistaksa, upala ždrijela, bol u grlu, produktivni kašalj, poremećaj disanja	Bronhospazam Sinusitis Rinitis glositis
Poremećaji probavnog sistema		mučnina, proljev, gastrointestinalna bol, konstipacija, poremećaj probavnog sistema	hematemeza, gastritis, bol u trbuhu, povraćanje, dispepsija, suha usta, nadutost	ileus, pankreatitis intestinalni angioedem
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis, hiperbilirubinemija	žutica, rezultati testova jetrene funkcije izvan normalnih granica, povećana vrijednost transaminaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip	angioedem, psorijaza, hiperhidroza, ekcem, akne, suha koža, poremećaj kože	alopecija, urtikarija, Stevens- Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza eritema multiforme psorijaza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		bol u leđima, mišićni spazmi, bol u ekstremitetima	artralgija, bol u kostima, osteoartritis	mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			zatajenje bubrega, azotemija, poliurija, polakizurija	povećana vrijednost kreatinina u krvi, povećana vrijednost ureje u krvi
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erektalna disfunkcija		
Prirođeni, porodični i genetski poremećaji			urođeni poremećaji arterija, ihtioza	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	opšte loše stanje, bol u prsima, periferni edem, osjećati se neobično	edem, umor	pireksija
Pretrage				povećana vrijednost alkalne fosfataze u krvi, povećana vrijednost laktat dehidrogenaze u krvi, rezultati laboratorijskih

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			ozljeda	
---	--	--	---------	--

\*Hipotenzija je česta kod bolesnika s disfunkcijom lijeve komore nakon infarkta miokarda, iz TRACE kliničkog ispitivanja (n=876). Međutim, manje je česta kod bolesnika iz kliničkih ispitivanja hipertenzije (n=2520).

#### **Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba)

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima, doze do 16 mg su davane i dobro su podnesene. Nema iskustava o predoziranju. U slučaju predoziranja poslije nedavnog gutanja, treba razmotriti pražnjenje sadržaja želuca. Krvni pritisak treba pratiti, a ako se hipotenzija dalje razvija, ekspanziju volumena treba uzeti u obzir.

#### **Simptomi**

Simptomi predoziranja su teška hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, poremećaji elektrolita i zatajenje bubrega. Nakon predoziranja, bolesnik se mora pažljivo motriti, poželjno u jedinici intenzivne njege, a elektroliti i kreatinin u serumu često mjeriti. Terapijski postupci ovisit će o jačini simptoma. U slučaju tek nedavnog predoziranja, potrebno je poduzeti mjere za eliminaciju trandolaprila (npr. povraćanje, ispiranje želuca, primjena apsorbenata i natrijevog sulfata).

Nastupi li simptomatska hipotenzija, bolesnika treba staviti u položaj predviđen za stanje šoka i čim prije započeti davanje fiziološke otopine ili drugih oblika plazma ekspandera. Može se razmotriti i davanje angiotenzina II. Bradikardiju ili teške vazo-vagalne reakcije treba liječiti atropinom. Treba razmotriti ugradnju stimulatora srca. Nije poznato može li se trandolaprilat iz tijela ukloniti hemodijalizom.

### **5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE**

#### **5.1. Farmakodinamičke osobine**

Farmakoterapijska grupa: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sistem, ACE-inhibitori, čisti.

ATC oznaka: C09AA10

Farmakološkim svojstvima moglo bi se objasniti pozitivno djelovanje trandolaprila na regresiju srčane hipertrofije uz poboljšanje dijasboličke funkcije i elastičnosti krvnih žila kod ljudi. Osim toga, kod životinja je dokazano smanjenje vaskularne hipertrofije.

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

## **5.2. Farmakokinetičke osobine**

### **Apsorpcija**

Nakon oralne primjene trandolapril se vrlo brzo apsorbira. Apsorbira se 40 do 60% primijenjene doze, a hrana ne utiče na apsorpciju.

Maksimalne koncentracije trandolaprila u plazmi postižu se 30 minuta nakon primjene. Trandolapril se brzo odstranjuje iz plazme, a polovično vrijeme izlučivanja kraće je od jednog sata.

Trandolapril se hidrolizira u trandolaprilat, specifični ACE inhibitor. Hrana nema uticaja na količinu nastalog trandolaprilata. Medijan vršne vrijednosti koncentracije trandolaprilata u plazmi postiže se nakon 3 do 8 sati.

Apsolutna bioraspoloživost trandolaprilata nakon uzete doze trandolaprila je 13%.

### **Distribucija i biotransformacija**

Više od 80% trandolaprila u plazmi vezano je za bjelančevine i to nije ovisno o uzetoj dozi. Trandoprilat se s velikim afinitetom vezuje za enzim konvertazu angiotenzina i zasićuje ga.

Veći dio trandoprilata u plazmi također se vezuje za albumin, ali ga ne zasićuje.

Nakon višekratne primjene jedanput na dan stanje dinamičke ravnoteže trandolaprilata postiže se u prosjeku za četiri dana i kod zdravih dobrovoljaca i kod mlađih, odnosno starijih hipertenzivnih bolesnika. Efektivno vrijeme polovičnog izlučivanja trandoprilata kreće se između 16 i 24 sata. Ovisno o dozi, završna faza polovičnog izlučivanja iznosi 47 - 98 sati. Ta završna faza vjerovatno odražava kinetiku vezivanja/disocijacije kompleksa trandoprilat-ACE.

### **Eliminacija**

Na trandolaprilat koji se izluči mokraćom u nepromijenjenom obliku otpada 9 do 14% primijenjene doze trandolaprila. Nakon primjene radioaktivno obilježenog lijeka u mokraći ispitanika pronađeno je 33% radioaktivnosti, a u fecesu 66%.

### **Posebne grupe**

Pedijatrijska populacija: farmakokinetika trandolaprila nije procijenjena kod bolesnika koji imaju manje od 18 godina.

### Stariji ljudi i ravnopravnost

Farmakokinetika trandolaprila ispitivana je kod starijih osoba (preko 65 godina) u oba spola. Koncentracija trandolaprila u plazmi je povećana kod starijih bolesnika s hipertenzijom, a koncentracije trandoprilata u plazmi i inhibicije ACE aktivnosti su slični kod starijih i mlađih bolesnika s hipertenzijom. Farmakokinetika trandolaprila i trandolaprilata i inhibicije ACE aktivnosti su slični kod starijih muških i ženskih bolesnika s hipertenzijom.

### Bubrežna insuficijencija

U odnosu na normalne osobe, plazma koncentracije trandolaprila i trandolaprilat su približno dva puta veći i bubrežni klirens je smanjen za oko 85% kod pacijenata s kreatininom ispod 30 mL / min, te kod pacijenata na dijalizi. Prilagodba doze preporučuje se u bolesnika sa umanjenom bubrežnom funkcijom.

### Jetrena insuficijencija

Nakon oralnog davanja kod pacijenata s blagom do umjerenom cirozom uzrokovanom alkoholom, koncentracije trandolaprila i trandolaprilat su, redom, devet puta i dva puta veći nego u zdravih osoba, a inhibicija ACE aktivnost nije zahvaćena. Niže doze treba razmotriti kod bolesnika s insuficijencijom jetre.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Studije akutne oralne toksičnosti trandolaprila i njegovog aktivnog metabolita, trandolaprilata, kod štakora i miševa pokazala su da su oba spoja netoksična s odgovarajućim LD50 vrijednosti > 4000 mg / kg i > 5000 mg / kg.

Ponovljenim dozama oralna toksičnosti je procijenjena kod štakora i pasa u trajanju do 18 i 12 mjeseci.

Glavni predmet promatranja u ovim studijama bile su anemije (doza od 20 mg / kg / dnevno i više u studijama na štakorima u trajanju od 30 dana i 25 mg / kg / dnevno i više u pasa u 6-mjesečnom istraživanju), iritacija želuca i ulceracije (doze od 20 mg / kg / dan i više kod štakora u trajanju od 30 dana i studije 125 mg / kg / dan u pasa u 6-mjesečnom istraživanju) bubrežnih lezija (20 mg / kg / dan i više kod štakora 30. dana i Studija i 10 mg / kg / dan u 30-dnevnoj studiji pasa).

Bubrežne lezije su također primjećene u studijama od 6 mjeseci kod štakora i psa (s dozama od 0,25 do 25 mg / kg / dan, pojedinačno); reverzibilni po prestanku liječenja.

Studije toksičnosti na reproduktivni sistem pokazale su učinke na razvoj bubrega kod potomaka s povećanom dilatacijom bubrežne zdjelice ; to se vidjelo u dozama od 10 mg / kg / dan i više u štakora, ali te promjene ne utiču na normalan razvoj potomstva (vidi poglavlje 4.6 Trudnoća i dojenje).

Trandolapril nije pokazivao mutagenost ili kancerogenost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- laktoza monohidrat
- preželatinizirani škrob
- povidon
- natrijum stearil fumarat.

### **6.2. Inkopatibilnosti**

Nema poznatih inkopatibilnosti.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe 2 godine.

#### **6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka**

DOLAP tvrde kapsule čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!  
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Kartonska kutija lijeka sa 30 kapsula od 0,5 mg trandolaprila u blister pakovanju (3 blistera x 10 kapsula).

Kartonska kutija lijeka sa 60 kapsula od 0,5 mg trandolaprila u blister pakovanju (6 blistera x 10 kapsula).

Kartonska kutija lijeka sa 30 kapsula od 2 mg trandolaprila u blister pakovanju (3 blistera x 10 kapsula).

#### **6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova**

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

#### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

#### **7. PROIZVOĐAČ ( administrativno sjedište )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, 75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA ( mjesto puštanja lijeka u promet )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, 75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac, 75 300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **8. Broj i datum rješenja o stavljanju lijeka u promet**

Dolap, kapsula, tvrda, 30x0,5 mg: 04-07.3-2-6014/16 od 23.03.2017.

Dolap, kapsula, tvrda, 60x0,5 mg: 04-07.3-2-6015/16 od 23.03.2017.

Dolap, kapsula, tvrda, 30x2 mg: 04-07.3-2-6016/16 od 23.03.2017.