

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
TENSOTRAN  
ТЕНЗОТРАН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ  
TENSOTRAN**

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Активно вещество в една капсула Tensotran 2 mg - Trandolapril 2,0 mg.  
Съставът на помощните вещества е описан в т. 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърди капсули.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Показания**

Лека до умерено тежка артериална хипертония;

Левокамерна дисфункция след миокарден инфаркт.

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

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

**4.2. Дозировка и начин на употреба**

По лекарско предписание. Приема се перорално.

*Възрастни*

*Артериална хипертония:*

При възрастни пациенти, неприемащи диуретици, без застойна сърдечна недостатъчност и без бъбречна или чернодробна недостатъчност, препоръчаната доза е 2 mg веднъж дневно. Дозата може да се удвои след 2 до 4 седмици, въз основа на отговора на пациентите. Обичайната поддържаща доза е 2 mg веднъж дневно. Максималната доза е 4 mg веднъж дневно. Ако отговорът на пациента при тази дозировка е все още незадоволителен, трябва да се разгледа възможността за комбинирано лечение.

*Левокамерна дисфункция след миокарден инфаркт:*

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

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

*Пациенти в напреднала възраст:*

Дозировката при пациенти в напреднала възраст е същата, както за възрастни. Не е необходимо намаляване на дозата при тези пациенти, ако са с нормална бъбречна и чернодробна функция. При пациенти в напреднала възраст, приемащи съпътстващо лечение с диуретици, със застойна сърдечна недостатъчност или с бъбречна или

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>H-1482</u> , 30.01.2008.
Одобрено: <u>8/20.11.07</u>



чернодробна недостатъчност е необходимо дозирането да става внимателно. Дозата трябва да се титрира според стойностите на артериалното налягане.

*Предхождаща диуретична терапия:*

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

*Сърдечна недостатъчност:*

При пациентите с хипертония, които имат и застойна сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност, при лечение с АСЕ-инхибитори е наблюдавана симптоматична хипотония. При такива пациенти лечението трябва да започне с доза от 0.5 mg трандолаприл веднъж дневно под непосредствено лекарско наблюдение.

*Дозирание при пациенти с увредена бъбречна функция:*

При пациентите с леко до умерено тежко увредена бъбречната функция (креатининов клирънс 10-70 ml/min) се препоръчва обичайната доза за възрастни и пациенти в напреднала възраст.

При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 70 ml/min) също се препоръчва обичайната доза за възрастни и пациенти в напреднала възраст, но максималната дневна доза не трябва да превишава 2 mg. При тези пациенти лечението трябва да се провежда под непосредствено лекарско наблюдение.

*Дозирание при пациенти с увредена чернодробна функция:*

При пациентите с тежко увредена чернодробна функция, намален метаболитен клирънс на трандолаприл или на неговия активен метаболит трандолаприлат, води до голямо повишение на плазмените нива на трандолаприл и в по-малка степен до повишение на нивата на трандолаприлат. Поради това лечението трябва да започва с доза от 0,5mg веднъж дневно под непосредствено лекарско наблюдение.

*Деца:*

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

#### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към Trandolapril или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с АСЕ-инхибитори. Пациенти с вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Аортна стеноза и двустранна стеноза на бъбречната артерия.
- Бременност и кърмене.
- Деца.

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба**

Не е желателно приложението на трандолаприл при пациенти с аортна стеноза или с обструкция на изходния кръвоток.

*Оценка на бъбречната функция:*

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





*Увредена бъбречна функция:*

Като следствие от инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са възможни промени в бъбречната функция на някои предразположени индивиди. Има повишен риск от влошаване на бъбречната функция при пациенти с налична бъбречна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен бъбрек, както и след бъбречна трансплантация. При такива пациенти може да настъпи повишаване на уреята и серумния креатинин, което обикновено е преходно и търпи обратно развитие след прекратяване на терапията. При тях е необходимо мониториране на бъбречната функция през първите няколко седмици от лечението.

Възможно е незначително и преходно повишение на азотните тела в кръвта при хипертоници с предшестващо, но неизявено бъбречно увреждане, което се среща по-често, ако трандолаприл се прилага съвместно с диуретик. При тези пациенти е възможно да се наложи корекция на дозата на трандолаприл, както и преустановяване на диуретичната терапия.

При пациентите с бъбречна недостатъчност трябва да се прецени рискът от хиперкалиемия и редовно да се проверява електролитния баланс на пациента.

*Увредена чернодробна функция:*

Болни с увредена чернодробна функция могат да имат повишени нива на трандолаприл, поради нарушено метаболизиране. Това налага непосредствено наблюдение на тези пациенти.

*Симптоматична хипотония:*

При пациенти с неусложнена хипертония, симптоматична хипотония се наблюдава рядко в хода на лечение с трандолаприл, главно при първоначално приложение и след увеличаване на дозата. Като възможна причина за това явление се считат соли или обемен дефицит, терапия с мощни диуретици, пациенти на хемодиализа.

В случай на поява на рязък спад на артериалното налягане е необходимо пациентът да се постави в хоризонтално положение и при нужда да се приложи интравенозно физиологичен разтвор. Възможно е да се наложи интравенозно вливане на атропин, при изразена брадикардия. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за продължаване на лечението с трандолаприл в адекватна доза.

*Хирургия и анестезия:*

Възможна е появата на хипотония при пациенти, подлежащи на хирургични интервенции и лекувани с трандолаприл. Това се дължи на блокиране на вторичното образуване на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин по време на големи хирургични операции и/или провеждането на анестезия с медикаменти, които могат да предизвикат хипотония. При настъпила хипотония по този механизъм тя може да се коригира с увеличаване на обема.

*Неутропения/Агранулоцитоза:*

АСЕ-инхибиторите могат да причинят агранулоцитоза и потискане на костния мозък, което е рядко при неусложнени пациенти, но е по-често при пациенти с нарушена бъбречна функция или страдащи от системни колагенози, като лупус еритематодес, склеродермия или са подложени на имunosупресивна терапия. Поради това е необходим периодичен контрол на броя на левкоцитите при такива пациенти. Тя е с обратим характер и изчезва след прекратяване на терапията с АСЕ-инхибитор

*Хиперкалиемия:*

При лечение с АСЕ-инхибитори, особено при налична бъбречна и/или сърдечна недостатъчност, може да се установи хиперкалиемия. В повечето случаи това са еднократно измерени стойности, които спонтанно се нормализират, въпреки



продължаването на терапията. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет, едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви продукти и/или калий-съдържащи заместители на готварска сол, които трябва да се употребяват предпазливо в комбинация с трандолаприл.

#### *Ангиоедем:*

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са наблюдавани при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число с трандолаприл.

В тези случаи лечението се преустановява и се прилага подходяща терапия. В случаи на ограничен оток само на лицето и устните се използват антихистаминови средства за повлияване на симптомите.

Ангиоедем, прогресиращ до оток на ларинкса е живото-застрашаващо усложнение. При оток с ангажиране на езика, глотиса или ларинкса е необходима незабавна терапия: подкожно прилагане на разтвор на адреналин (0,3 до 0,5 ml - 1:1000) и/или предприемане на необходимите мерки за освобождаване на дихателните пътища. Тези пациентите трябва да са под лекарско наблюдение, докато симптомите отзвучат напълно.

#### *Кашлица:*

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

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

## **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

### *Лекарствени взаимодействия*

Комбинирането с диуретици или други антихипертензивни продукти може да потенцира антихипертензивния ефект на трандолаприл. Бета-блокери трябва да се комбинират с трандолаприл само под непосредствено лекарско наблюдение.

Използването на калий-задържащи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол едновременно с трандолаприл може да повиши риска от развитие на хиперкалиемия. Необходимо е внимателно мониториране на серумния калий.

### *Антидиабетични медикаменти*

Както при всички АСЕ-инхибитори, успоредната употреба на антидиабетични медикаменти (инсулин или перорални хипогликемични средства), може да предизвика усилване на понижаващия кръвната захар ефект с по-голям риск от хипогликемия. Поради това кръвната захар трябва да се следи редовно при диабетците, лекувани с хипогликемичен лекарствен продукт и трандолаприл, особено при започване на лечението или при повишаване на дозата на АСЕ-инхибитора, както и при пациенти с увредена бъбречна функция.

### *Комбинации, изискващи предупреждение*

Приложението на диуретици засилва антихипертензивния ефект на трандолаприл. Възможен е рязък спад на артериалното налягане в началото на лечението с трандолаприл при пациенти, лекувани с диуретици.

Хипотензивните ефекти на трандолаприл могат да бъдат предотвратени, ако се преустанови лечението с диуретик или ако се повиши приема на сол в началото на





лечението. Ако е необходимо да се продължи лечението с диуретик, се започва терапия с намалена доза трандолаприл под лекарско наблюдение.

Както при всички антихипертензивни лекарствени продукти, комбинацията с невротептици или трициклични антидепресанти повишава риска от ортостатична хипотония.

АСЕ-инхибиторите намаляват бъбречната екскреция на литий и увеличават риска от литиева интоксикация. При едновременно приложение на литиеви продукти и трандолаприл е необходимо често проследяване на серумното ниво на лития.

Има съобщения за случаи на анафилактични реакции при пациенти на диализа, лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. По време на лечението с трандолаприл не се препоръчва хемодиализа и хемофилтрация през високо пропускливи мембрани. При такива пациенти трябва да се обсъди възможността за използване на друг тип диализна мембрана или антихипертензивен медикамент от друг клас.

Ефектите на някои анестетици могат да бъдат усилен от АСЕ-инхибитори.

Аналгетиците и противовъзпалителните продукти (напр. ацетил салицилова киселина, индометацин и др.) могат да намалят антихипертензивната ефективност на трандолаприл при едновременно приложение.

Антиацидите могат да намалят бионаличността на АСЕ-инхибиторите.

Антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите може да се редуцират от симпатикомиметици.

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

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### *Бременност:*

Трандолаприл е противопоказан по време на бременност. АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат увреждане и смърт на плода, ако се прилагат при бременни жени. При установяване на бременност в хода на лечението с трандолаприл е необходимо незабавно прекратяване приема на продукта.

Приложението на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързана с увреждане на плода и новороденото, включващо хипотония, хипоплазия на черепа, анурия, обратима или необратима бъбречна недостатъчност и смърт. Съобщава се и за олигохидрамнион, вероятно вследствие на понижена бъбречна функция на плода. В такива случаи олигохидрамнион се съчетава с контрактури на крайниците на плода, лицево-челюстни деформации и развитие на хипоплазия на белия дроб.

##### *Употреба по време на кърмене*

Трандолаприл преминава в майчиното мляко, поради което не трябва да се употребява по време на кърмене. Ако приложението му е наложително, пациентката трябва да преустанови кърменето.

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

В началото на лечението с трандолаприл, както и при увеличаване на дозата или при едновременна употреба на алкохол, може да се наблюдава кратковременно поява на отпадналост и световъртеж, което да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.



#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

В по-голямата си част нежеланите лекарствени реакции при лечение с трандолаприл са леки, преходни и не налагат прекратяване на терапията. Най-често наблюдаваните нежелани реакции са: суха кашлица, главоболие, хипотония, отпадналост, замаяност.

Други възможни нежелани реакции са:

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

Диспнея, синусит, ринит, глосит и рядко бронхит и бронхоспазъм.

*Сърдечни нарушения:*

Тахикардия, палпитации, ритъмни нарушения, стенокардия, инфаркт на миокарда, преходни исхемични пристъпи и мозъчен кръвоизлив, които са възможни вторично, вследствие рязък спад на артериалното налягане.

*Стомашно-чревни нарушения:*

Гадене, повръщане, коремна болка, диспепсия, диария, запек, сухота в устата.

*Нарушения на имунната система:*

Алергични реакции на свръхчувствителност, като сърбеж и обрив. Има докладвани единични случаи на уртикария, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, псориазоподобни прояви, косопад, позитивни антинуклеарни тела, ускорена СУЕ, артралгия или артрит, миалгия, треска, васкулит, левкоцитоза, еозинофилия, фотосенсибилизация.

*Ангиоедем:*

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се наблюдава рядко, но може да бъде фатално и изисква спешна лекарска намеса.

*Нарушения на бъбреците и никочните пътища:*

В единични случаи е отбелязана поява на олигурия, прогресивна азотемия, остра бъбречна недостатъчност.

*Изследвания:*

Наблюдаваните промени в лабораторните показатели рядко са от клинично значение. Най-често се регистрира хиперкалиемия и хипонатриемия. Обратимо леко повишение на кръвната урея и серумния креатинин е наблюдавано при малка част от пациентите, лекувани с АСЕ-инхибитори. По-често срещано повишение на тези показатели се наблюдава при наличие на бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност или реновазална хипертония.

Понижени нива на хемоглобина, хематокрита, левкоцитите и тромбоцитите, както и отделни случаи на агранулоцитоза и панцитопения са докладвани при приложение на АСЕ-инхибитори. В редки случаи е регистрирано леко и преходно повишаване на трансаминазите, LDH, алкалната фосфатаза и серумния билирубин.

Докладвана е хемолитична анемия по време на лечение с АСЕ-инхибитори при някои пациенти с вроден глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит.

#### 4.9. Предозиране

При клинични данни за предозиране се провежда симптоматично и поддържащо лечение. Терапията с трандолаприл трябва да се прекрати и пациентът да се постави под строго лекарско наблюдение. Лечебните мероприятия зависят от естеството и тежестта на клиничните симптоми и включват мерки за намаляване на абсорбцията и за ускоряване на елиминирането, поддържане на основните жизнени функции и корекция на дехидратацията, електролитното равновесие и хипотонията. Типични симптоми на предозиране са тежка хипотония, електролитен дисбаланс и бъбречна недостатъчност. Ако се установи тежка хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и да му се влее бързо нужното количество физиологичен разтвор.





## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

#### **АТС Код - С 09А А10**

Trandolapril се хидролизира неспецифично до своя мощен дългодействащ активен метаболит trandolaprilat, специфичен компетитивен инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ).

АСЕ катализира превръщането на ангиотензин I до вазоконстрикторната субстанция ангиотензин II. Ангиотензин II стимулира също и секрецията на алдостерон от надбъбрека. Редукцията на алдостерон може да доведе до леко покачване на серумния калий. Механизмът на понижаване на артериалното налягане в хода на лечението с Trandolapril се дължи главно на потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Началният ефект на Trandolapril по отношение на артериалното налягане е в рамките на един час. Максимално намаляване на артериалното налягане се постига 8-12 часа след приема и персистира в продължение на 24 часа. Понижаването на кръвното налягане може да бъде прогресивно в рамките на няколко седмици до постигане на максимален терапевтичен ефект.

При болни със сърдечна недостатъчност благоприятният ефект на Trandolapril се дължи главно на потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, което води до намаляване както на преднатоварването, така и на следнатоварването.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

След перорално приложение Trandolapril се резорбира много бързо. Резорбираното количество е еквивалентно на 40 до 60% от приложената доза и не се влияе от приема на храна.

Максимални плазмени концентрации на Trandolapril се наблюдават 30 минути след приложението му. Trandolapril бързо изчезва от плазмата с полуживот по-малко от 1 час.

Trandolapril се хидролизира до Trandolaprilat – един специфичен АСЕ-инхибитор. Количеството образуван Trandolaprilat не се повлиява от приема на храна. Максимална плазмена концентрация на Trandolaprilat се достига след 4 до 8 часа.

Trandolaprilat се свързва с плазмените протеини в над 80%. Той се свързва с висок афинитет с АСЕ по начин на насищане. Основната част от циркулиращия trandolaprilat се свързва с албумина по ненаситен начин.

След многократен прием на Trandolapril в единична дневна доза, стабилни (steady state) концентрации се достигат средно за 4 дни, както у здрави доброволци, така и у млади хипертоници и хипертоници в напреднала възраст. Ефективният полуживот на Trandolaprilat е между 16 и 24 часа. Терминалният му полуживот е между 47 и 98 часа, в зависимост от дозата. Терминалната фаза вероятно представлява процес на свързване/дисоциация на комплекса Trandolaprilat/АСЕ.

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

Бъбречният клирънс на Trandolaprilat е пропорционален на креатининовия клирънс. Плазмените концентрации на Trandolaprilat са значимо по-високи у пациенти с креатининов клирънс по-малък или равен на 30 ml/min. След многократно приложение при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност стабилни концентрации също се достигат средно за 4 дни, независимо от степента на бъбречна недостатъчност.



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

Изследвания за остра перорална токсичност на Trandolapril и на неговия активен метаболит Trandolaprilat върху плъхове и мишки са установили, че и двете субстанции са нетоксични LD<sub>50</sub> тестове надвишаващи 4 000 mg/kg.

Изследване на подостра перорална токсичност е проведено върху плъхове и кучета в продължение на период от 18 и 12 месеца, съответно. Най-съществените установени нарушения в тези изследвания са били анемия (при дози от поне 20 mg/kg дневно при плъхове за период от 30 дни, дози от поне 25 mg/kg дневно при кучета за период от 6 месеца), гастрит и стомашни улцерации (при дози от поне 20 mg/kg дневно при плъхове за период от 30 дни и дози от поне 10 mg/kg дневно при кучета за период от 30 дни). Регистрирани са също така и бъбречни лезии при изследване за период от 6 месеца върху плъхове и кучета (при дози от 0,25 и 25 mg/kg дневно, съответно), които са показали обратно развитие след прекратяване на приложението.

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

Trandolapril не е показал мутагенна или карциногенна активност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Диметикон

Целулоза, микрокристална

Лактоза монохидрат

Нишесте, прежелатинизирано

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

*Състав на капсулата*

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Еритрозин (E127)

Сънсет йелоу (E110)

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

2 години от датата на производство.

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

При температура под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

### **6.5. Данни за опаковката**

Капсули от 2 mg в блистери от PVC/PE/PVDC/AL фолио.

Капсули по 10 броя в блистер.

По 3 блистера в картонена кутия.

### **6.6. Препоръки при употреба**

Лекарственият продукт да не се използва след изтичане срока на годност, *указан на* опаковката.





**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

"Актавис" ЕАД,  
ул. "Атанас Дуков" № 29  
1407, София, България  
Тел. ++359 2 9321762; ++359 2 9321771

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**  
Декември 2007 г.

