

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trandolapril Mylan Generics 0,5 mg capsule rigide

Trandolapril Mylan Generics 2 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula da 0,5 mg contiene 0,5 mg di trandolapril.

Ogni capsula da 2 mg contiene 2 mg di trandolapril.

#### Eccipienti con effetti noti:

Ogni capsula contiene 24 mg di lattosio monoidrato.

Ogni capsula da 0,5 mg, 2 mg contiene anche 1,26 mg di giallo tramonto (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Ogni capsula contiene una polvere bianca

0,5 mg: capsule di colore scarlatto chiaro/giallo carico

2 mg: capsule di colore scarlatto chiaro/scarlatto chiaro

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione arteriosa lieve o moderata.

Disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Adulti:*

*Iperensione:*

Per l'adulto non in cura con diuretici, senza insufficienza cardiaca congestizia né insufficienza renale o epatica, il dosaggio iniziale raccomandato è di 0,5 mg come dose singola giornaliera. Una risposta terapeutica sarà ottenuta solo in una minoranza di pazienti con una dose di 0,5 mg. Il dosaggio deve essere raddoppiato in modo incrementale a intervalli di 2 / 4 settimane, sulla base della risposta del paziente, fino a un massimo di 4 mg come singola dose giornaliera.

La dose raccomandata di mantenimento è di 1/2 mg in singola dose giornaliera. Se la risposta del paziente è ancora insoddisfacente a una dose di trandolapril 4 mg, si deve prendere in considerazione la terapia associativa con diuretici e bloccanti dei canali del calcio.

*Disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto.*

Dopo un infarto miocardico acuto, una volta ottenute le necessarie condizioni per iniziare il trattamento (stabilità emodinamica e gestione di qualsiasi ischemia residua) è possibile avviare la terapia fin dal terzo giorno. La dose iniziale deve essere bassa (vedere paragrafo 4.4), particolarmente all'avvio della terapia se il paziente mostra una pressione arteriosa normale o bassa. La terapia iniziale deve essere di 0,5 mg/giorno

(24 ore). È possibile aumentare progressivamente la dose fino a un massimo di 4 mg/giorno in una singola dose. Questo aggiustamento posologico può essere temporaneamente sospeso, per esempio in caso di ipotensione sintomatica.

Il trattamento deve essere avviato in ospedale mantenendo sotto stretto controllo la pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

In caso di ipotensione, tutti i trattamenti ipotensivi concomitanti (per esempio vasodilatatori come i nitrati, diuretici) devono essere rivalutati attentamente e se possibile la loro dose deve essere ridotta. La dose di trandolapril deve essere ridotta solamente se tali precauzioni sono insufficienti o non possono essere effettuate.

#### *Trattamento diuretico precedente*

In caso di precedente trattamento con diuretici, è necessario prestare particolare attenzione:

Si raccomanda o di interrompere il trattamento con diuretici almeno 72 ore prima di avviare il trattamento con trandolapril e/o di avviarlo alla dose di 0,5 mg/giorno. In questo caso la dose deve essere regolata a seconda della risposta del paziente. Se è necessario continuare la terapia con diuretici, questo deve essere fatto sotto diretto controllo medico.

#### *Ipertensione renovascolare*

Il trattamento iniziale deve essere di 0,5 mg/giorno. La dose deve essere regolata a seconda della risposta della pressione arteriosa.

#### *Insufficienza cardiaca*

Nei pazienti ipertesi affetti anche da insufficienza cardiaca congestizia, associata o meno a insufficienza renale, dopo una terapia con ACE inibitori è stata osservata la comparsa di ipotensione sintomatica. In questi pazienti la terapia dovrebbe essere iniziata a una dose di 0,5 mg trandolapril una volta al giorno, sotto stretto controllo medico ospedaliero.

#### *Compromissione renale*

Per i pazienti con una clearance della creatinina compresa fra 30 e 70 ml/min sono consigliate le dosi usuali per adulti e anziani. Non è necessario aggiustare la dose iniziale per i pazienti con clearance della creatinina superiore a 30 ml/min.

Se la clearance della creatinina è compresa tra i valori di 0,2 – 0,5 ml/s (10-30 ml/min), il trattamento deve essere avviato con una dose giornaliera di 0,5 mg. Se necessario, è possibile aumentare la dose a 1 mg/giorno in singola dose. Se la clearance della creatinina è inferiore ai 0,2 ml/s (10 ml/min) e se si tratta di pazienti in emodialisi la dose è di 0,5 mg/giorno in singola dose. Per questi pazienti è necessario un regolare controllo di potassio sierico e creatinina sierica.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa, una diminuzione nella clearance metabolica del composto progenitore trandolapril e del metabolita attivo trandolaprilato causa un forte aumento nei livelli plasmatici di trandolapril e in misura minore un aumento nei livelli di trandolaprilato. Il trattamento con trandolapril deve pertanto essere avviato a una dose di 0,5 mg una volta al giorno sotto stretto controllo medico e aggiustato secondo la risposta terapeutica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Questo prodotto medicinale non deve essere somministrato ai bambini a causa di insufficienza di dati relativi al trattamento dei bambini.

#### *Anziani*

Normalmente non è necessaria alcuna riduzione della dose. Gli studi di farmacocinetica sui pazienti ipertesi di età superiore a 65 anni con funzionalità renale normale per l'età indicano che non è necessario alcun aggiustamento della dose. Tuttavia, poiché alcuni pazienti anziani potrebbero essere particolarmente sensibili agli ACE inibitori, si raccomanda inizialmente di utilizzare dosi basse e controllare la risposta della pressione arteriosa e la funzionalità renale.

È necessario prestare cautela nei pazienti anziani in terapia concomitante con diuretici (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1), con insufficienza cardiaca congestizia o insufficienza renale o epatica. La dose deve essere regolata a seconda della risposta della pressione arteriosa.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale

Trandolapril può essere assunto prima, durante o dopo i pasti.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri ACE inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Storia di ipersensibilità incluso angioedema (per esempio edema di Quincke) associato a precedente somministrazione di un ACE inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Trandolapril Mylan Generics con medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Usò concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Trandolapril Mylan Generics non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5)

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### *Rischio di ipotensione e/o insufficienza renale*

Nei pazienti con ipertensione non complicata, in rari casi dopo la prima dose o dopo un aumento della dose è stata osservata ipotensione sintomatica. In determinate condizioni si presenta una marcata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolar modo in caso di grave deplezione di fluidi e sodio (dieta povera di sodio, trattamento prolungato con diuretici, dialisi, diarrea o vomito), stenosi dell'arteria renale, insufficienza cardiaca e cirrosi epatica con edema e/o ascite. La soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone da parte dell'ACE inibitore potrebbe causare una grave ipotensione arteriosa e/o insufficienza renale funzionale, in particolar modo al primo dosaggio, quando la dose viene aumentata e durante le prime due settimane di trattamento. Una grave ipotensione può portare a svenimento e/o lesioni ischemiche in organi con patologie arteriose (per esempio infarto miocardico acuto, infarto cerebrovascolare).

In questi pazienti a rischio, compresi quelli con angina pectoris, patologia cardiaca ischemica o patologie cerebrovascolari, il trattamento con trandolapril deve essere avviato sotto diretto controllo medico e a basse dosi, con un'accurata regolazione della dose. In caso di precedente terapia con diuretici, in alcuni pazienti, in particolare se questo trattamento è stato istituito recentemente, il calo della pressione arteriosa all'inizio del trattamento con trandolapril potrebbe risultare eccessivo. Si raccomanda di interrompere la terapia con diuretici almeno 72 ore prima di avviare il trattamento con trandolapril e iniziare con una dose di 0,5 mg/giorno (vedere paragrafo 4.5).

Prima di avviare la terapia con trandolapril è necessario rendere stabile l'eventuale deplezione di fluidi e sali.

Se durante il trattamento il paziente sviluppa ipotensione arteriosa o insufficienza renale, potrebbe essere necessario effettuare una riduzione della dose o una sospensione del trattamento con trandolapril e/o con i diuretici.

Un caso di ipotensione arteriosa che si presenti dopo la dose iniziale non esclude un trattamento successivo con trandolapril, a patto che la dose venga regolata prestando attenzione.

In caso di comparsa di ipotensione sintomatica, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione di soluzione fisiologica per via endovenosa. In caso di bradicardia può essere necessario somministrare atropina per via endovenosa.

#### *Pazienti con ipertensione renovascolare*

Il trattamento dell'ipertensione renovascolare avviene per rivascolarizzazione.

Tuttavia, gli ACE inibitori possono essere utili fino all'effettuazione della rivascolarizzazione, o qualora tale procedura non possa essere effettuata. Il rischio di grave ipotensione arteriosa e insufficienza renale aumenta quando i pazienti con storia di stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale vengono trattati con un ACE inibitore. I diuretici potrebbero aumentare ulteriormente il rischio. La perdita di funzionalità renale potrebbe presentarsi con cambiamenti anche piccoli nella creatinina sierica, perfino in pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale. In questi pazienti la terapia deve essere avviata in ospedale sotto diretto controllo medico a basse dosi e con un'attenta regolazione della dose. Durante le prime settimane di trattamento la terapia con diuretici deve essere interrotta, e funzionalità renale e potassio sierico sottoposti a regolare controllo.

#### *Valutazione della funzionalità renale*

La valutazione del paziente deve comprendere la valutazione della funzionalità renale prima dell'avvio della terapia e durante il trattamento. Se la compromissione della funzionalità renale è presente prima della terapia o se vengono utilizzate dosi relativamente alte si potrebbe presentare proteinuria.

#### *Pazienti con insufficienza renale*

In caso di insufficienza renale è possibile ridurre la dose se la clearance della creatinina è  $\leq 0,5$  ml/s ( $\leq 30$  ml/min) (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con insufficienza renale si raccomanda di controllare con attenzione la funzionalità renale e potassio sierico durante le prime settimane di trattamento e successivamente al bisogno. Con la somministrazione di trandolapril in associazione a diuretici, alcuni pazienti ipertesi senza patologia renale precedentemente diagnosticata potrebbero sviluppare aumenti delle concentrazioni dell'azoto ureico nel siero e della creatinina sierica. Si potrebbe presentare proteinuria.

Nei pazienti con insufficienza renale, insufficienza cardiaca congestizia o stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale, nel singolo rene oltre che dopo trapianto di rene, esiste il rischio di compromissione della funzionalità renale. Se rilevata precocemente, tale compromissione della funzionalità renale è reversibile all'interruzione della terapia.

Inoltre, nei pazienti con insufficienza renale, deve essere considerato il rischio di iperkaliemia e devono essere regolarmente controllati i livelli degli elettroliti in questi pazienti.

#### *Trapianto di rene*

Non esistono dati relativi alla somministrazione di trandolapril nei pazienti che hanno subito di recente un trapianto di rene. La terapia con trandolapril non è pertanto raccomandata.

### *Pazienti con compromissione della funzionalità epatica*

Dato che trandolapril è un profarmaco metabolizzato alla sua forma attiva nel fegato, i pazienti con compromissione della funzionalità epatica devono essere seguiti con particolare cautela ed essere sottoposti a stretto controllo medico.

### *Insufficienza epatica*

Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (a volte) decesso. Il meccanismo di tale sindrome è ancora ignoto. I pazienti in terapia con ACE inibitori che sviluppano ittero o innalzamento marcato degli enzimi epatici devono interrompere l'ACE inibitore ed essere sottoposti ad appropriato controllo medico.

### *Ipersensibilità/Angioedema*

Nei pazienti trattati con un ACE inibitore, compreso trandolapril, sono stati riferiti casi di edema a viso, labbra, lingua, glottide e/o laringe, oltre che agli arti. L'angioedema può presentarsi in particolar modo durante le prime settimane di trattamento. Raramente si sviluppa solo dopo un trattamento prolungato con un ACE inibitore.

In tali casi la terapia con trandolapril deve essere sospesa immediatamente, e il paziente deve essere sottoposto a controllo medico fino alla scomparsa dell'edema. Quando l'edema è localizzato a comprendere solamente il viso, generalmente scompare senza alcun trattamento, anche se gli antistaminici si sono rivelati utili nell'alleviare i sintomi.

L'associazione di edema del viso e della glottide può essere potenzialmente fatale. La tumefazione di lingua, glottide o laringe può causare ostruzione delle vie respiratorie. È necessario somministrare rapidamente adrenalina 0,1% (0,3-0,5 ml) per via sottocutanea e altre misure terapeutiche come necessario. È necessario prestare cautela nei pazienti con una storia di angioedema idiopatico, e trandolapril è controindicato se l'angioedema si è verificato come reazione avversa a un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Dopo tale reazione allergica non si deve riavviare la terapia con un ACE inibitore. I pazienti con storia di edema di Quincke non presentatosi in associazione a terapia con un ACE inibitore, se vengono sottoposti a terapia con un ACE inibitore corrono un rischio maggiore di recidiva dell'edema di Quincke (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

È stato dimostrato che gli ACE inibitori causano una maggior incidenza di angioedema nei pazienti neri rispetto a quelli non neri.

L'uso concomitante degli ACE- inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di trandolapril. Il trattamento con trandolapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di altri NEP inibitori (ad es. racecadotril) e ACE inibitori può aumentare anche il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, prima di iniziare il trattamento con NEP inibitori (ad es. racecadotril) in pazienti trattati con trandolapril è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Nei pazienti in terapia con ACE inibitori sono stati riferiti casi di angioedema intestinale. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era storia di angioedema facciale e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato per mezzo di procedure che comprendevano scansione TC addominale, ultrasuoni o chirurgia e i sintomi si

sono risolti dopo la sospensione della terapia con ACE inibitore. L'angioedema intestinale dovrebbe essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in terapia con ACE inibitori che presentano dolore addominale (vedere paragrafo 4.8).

L'uso concomitante di ACE- inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

#### *Differenze etniche*

Come avviene per altri ACE inibitori, trandolapril potrebbe essere meno efficace nell'effetto ipotensivo nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri. Ciò potrebbe essere causato da una maggiore incidenza di condizioni di bassi livelli di renina nei pazienti ipertesi neri.

#### *Tosse*

Durante la terapia con un ACE inibitore potrebbe comparire una tosse secca e non produttiva che scompare con la sospensione. Se la terapia con un ACE inibitore viene considerata essenziale, è possibile prendere in considerazione la ripresa del trattamento.

La tosse indotta da ACE inibitore deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale per la tosse.

#### *Potassio sierico*

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia comprendono insufficienza renale, peggioramento delle condizioni renali, età (> 70 anni), diabete mellito, patologie concomitanti, in particolare disidratazione, disfunzione ventricolare sinistra in seguito a infarto del miocardio, acidosi metabolica e utilizzo concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o quei pazienti che assumono altri farmaci associati ad aumenti nel potassio sierico (ad es., eparina, cotrimoxazolo noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo ). L'iperpotassiemia può causare aritmie serie e a volte fatali.

#### *Chirurgia/ Anestesia*

Nei pazienti che devono essere sottoposti ad un importante intervento chirurgico o durante l'anestesia con farmaci potenzialmente ipotensivi, gli ACE inibitori, compreso trandolapril, possono inibire la formazione dell'angiotensina II, secondaria al rilascio di renina di compenso che può indurre un'ipotensione arteriosa possibilmente grave, che può essere corretta con somministrazione di plasma artificiale per trasfusione. Se non è possibile sospendere la terapia con l'ACE inibitore, la terapia con plasma artificiale deve essere somministrata con attenzione.

#### *Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica*

Gli ACE inibitori non devono essere utilizzati nei pazienti con stenosi aortica o ostruzione dell'efflusso dal ventricolo sinistro.

### *Neutropenia/ agranulocitosi e depressione del midollo osseo*

Sono stati rilevati casi di neutropenia/agranulocitosi e depressione del midollo osseo in pazienti in trattamento con ACE inibitori. Queste reazioni sono state più frequenti in pazienti con compromissione renale, in particolar modo associata a collagenopatie vascolari (per esempio lupus eritematoso disseminato e sclerodermia) oltre che terapia immunosoppressiva con farmaci aventi un rischio potenziale di leucopenia. La neutropenia è reversibile con l'interruzione della terapia con l'ACE inibitore. La prevenzione migliore è di attenersi attentamente alla dose raccomandata. Se in tali pazienti a rischio la terapia con un ACE inibitore viene considerata necessaria, è necessario considerare attentamente il rapporto rischio/beneficio. Nei pazienti con collagenopatie vascolari (per esempio lupus eritematoso e sclerodermia), in particolar modo se associate a compromissione della funzionalità renale e terapia concomitante in particolare con corticosteroidi e antimetaboliti, o terapia con allopurinolo o procainamide, si deve prendere in considerazione regolari controlli ematologici dei globuli bianchi.

### *Proteinuria*

La proteinuria può presentarsi in particolar modo nei pazienti con compromissione conclamata della funzionalità renale o in terapia con dosi relativamente alte di ACE inibitori. Nei pazienti con proteinuria clinicamente rilevante (più di 1 g/giorno) Trandolapril deve essere somministrato solamente dopo una valutazione critica del rapporto rischio/beneficio della terapia.

### *Reazioni anafilattoidi durante la terapia di desensibilizzazione ai veleni degli animali*

In rari casi, durante la desensibilizzazione ai veleni degli animali pazienti in terapia con ACE inibitori hanno avuto reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ciascuna desensibilizzazione.

### *Reazioni anafilattoidi durante LDL aferesi*

In rari casi, durante la LDL aferesi con destrano solfato i pazienti cui vengono somministrati ACE inibitori hanno avuto reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ciascuna aferesi.

### *Reazioni anafilattoidi durante emodialisi*

Nei pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (per es. AN 69®) e in terapia concomitante con un ACE inibitore sono state riferite reazioni anafilattoidi come vampate di calore al viso, ipotensione e dispnea. In questi pazienti è necessario prendere in considerazione la possibilità di utilizzare un tipo differente di membrana per la dialisi o una classe diversa di farmaci antipertensivi.

### *Pazienti diabetici*

Nei pazienti diabetici in terapia con farmaci antidiabetici orali o insulina, durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore il controllo glicemico deve essere mantenuto attentamente sotto controllo (vedere paragrafo 4.5).

### *Gravidanza*

Durante la gravidanza non si deve avviare alcuna terapia con ACE inibitori. A meno che una terapia continuativa con ACE inibitori non venga considerata essenziale, la terapia delle pazienti che stanno pianificando una gravidanza deve essere modificata verso trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza documentato per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere avviata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di trandolapril non sono state studiate nei bambini.

### *Interazioni*

Questo prodotto medicinale GENERALMENTE NON E' RACCOMANDATO in combinazione con i diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio e litio (vedere paragrafo 4.5).

#### *Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)*

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### *Contiene lattosio.*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### ***Medicinali che aumentano il rischio di angioedema***

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

### ***Associazioni non raccomandate (vedere paragrafo 4.4)***

#### *NEP inibitori*

L'uso concomitante di trandolapril con sacubitril/valsartan è controindicato, poiché la concomitante inibizione di neprilisina (NEP) e ACE può aumentare il rischio di angioedema. Sacubitril/valsartan non deve essere somministrato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di trandolapril. La terapia con trandolapril non deve essere iniziata prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di altri NEP inibitori (ad es. racecadotril) e ACE inibitori può aumentare il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

### **Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio**

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con trandolapril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare trandolapril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di trandolapril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.



La somministrazione concomitante di potassio o diuretici risparmiatori di potassio aumenta il rischio di iperpotassiemia, in particolar modo nei pazienti con insufficienza renale, diabete mellito e/o disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico. Nello studio randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli, Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) in pazienti sopravvissuti a un infarto miocardico acuto con disfunzione sistolica ventricolare sinistra residua, è stata osservata iperpotassiemia come evento avverso nel 5% (correlato 0,2%) e nel 3% dei soggetti (nessuna correlazione) nei gruppi trandolapril e placebo, rispettivamente. L'ottanta (80%) per cento dei soggetti in questo studio ha ricevuto diuretici (vedere paragrafo 4.4). Qualora tale associazione dovesse essere ritenuta necessaria, è essenziale effettuare controlli frequenti dei livelli di potassio sierico.

*Litio:*

L'uso concomitante può risultare in una aumentata concentrazione di litio plasmatico, potenzialmente a livelli tossici (diminuisce l'escrezione renale di litio).

L'uso di trandolapril con il litio non è raccomandato, ma se si ritiene necessaria la combinazione, i livelli sierici di litio devono essere mantenuti attentamente sotto controllo.

*Anestetici:*

Gli ACE-inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni agenti anestetici per via inalatoria.

***Associazioni che necessitano di cautela***

*Diuretici tiazidici e dell'ansa*

I pazienti in terapia con diuretici, particolarmente i pazienti che hanno di recente iniziato un trattamento o i pazienti con deplezione salina o plasmatica, dopo il trattamento iniziale con un ACE inibitore possono sviluppare un grave calo nella pressione arteriosa e/o insufficienza pre-renale. È possibile ridurre il rischio di episodi ipotensivi sospendendo i diuretici, aumentando preventivamente l'assunzione di sale e avviando il trattamento con dosi iniziali inferiori dell'ACE inibitore. Successivi incrementi di dosaggio devono essere effettuati con cautela. Trandolapril può attenuare la perdita di potassio causata dai diuretici di tipo tiazidico e dell'ansa.

*Farmaci antipertensivi:*

L'associazione di trandolapril e altri farmaci antipertensivi può potenziare la risposta antipertensiva agli ACE inibitori. I farmaci bloccanti adrenergici devono essere combinati solo con trandolapril solo sotto attento controllo.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

*Oppiacei/Farmaci antipsicotici:*

Con la somministrazione concomitante può manifestarsi ipotensione ortostatica.

*Allopurinolo, procainamide, farmaci citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi per via sistemica:*

Con la somministrazione concomitante agli ACE inibitori, possono determinare l'aumento del rischio di leucopenia.

*Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):*

Come con tutti gli antipertensivi, i farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico al dosaggio di antinfiammatorio, inibitori COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti antiipertensivi del trandolapril. L'uso concomitante di ACE inibitori con FANS può incrementare il rischio di peggioramento

della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, un aumento dei livelli sierici di potassio. Questi effetti sono in linea di principio reversibili e si verificano specialmente in pazienti con funzionalità renale già compromessa. La somministrazione contemporanea deve essere fatta con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la pressione arteriosa e la funzionalità renale devono essere tenute sotto controllo all'inizio o all'interruzione della terapia concomitante e periodicamente nel periodo successivo.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, i FANS, incluso l'acido acetilsalicilico, a meno che l'acido acetilsalicilico venga utilizzato a basse dosi come inibitore dell'aggregazione piastrinica, devono essere evitati con gli ACE inibitori.

*Simpaticomimetici:* I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori. Il paziente deve essere monitorato attentamente per garantire che l'effetto desiderato venga raggiunto.

*Antidiabetici (insulina, sulfonamidi ipoglicemizzanti):*

Come con tutti gli ACE-inibitori, l'uso concomitante dei farmaci antidiabetici (insulina o ipoglicemizzanti orali) può causare un maggiore effetto di riduzione del glucosio nel sangue con un maggiore rischio di ipoglicemia.

Pertanto, nei diabetici la glicemia deve essere mantenuta sotto stretto controllo medico, in particolar modo all'inizio o all'aumento della dose di un ACE inibitore.

*Antiacidi:*

La somministrazione concomitante può portare a una biodisponibilità ridotta dell'ACE inibitore. Pertanto, tra la somministrazione di trandolapril e quella degli antiacidi devono passare almeno due ore.

*Neurolettici o antidepressivi triciclici:*

Vi è un aumento del rischio di ipotensione ortostatica, come con tutti gli altri antipertensivi, in combinazione con neurolettici o antidepressivi triciclici.

**Ciclosporina**

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

**Eparina**

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

*Oro:*

Sono stati segnalati rari casi di reazioni nitroidi (sintomi includono rossore del viso, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in trattamento concomitante con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e un ACE inibitore.

*Alcool:*

Bere alcol aumenta l'effetto ipotensivo di trandolapril.

*Uso di membrane ad alto flusso (poliacrilonitrile) nell'emodialisi:*

Nei pazienti in terapia con ACE inibitori sono state riferite reazioni anafilattoidi alle membrane ad alto flusso (poliacrilonitrile) utilizzate per l'emodialisi. Come per altri farmaci antipertensivi appartenenti a questa classe chimica, nella prescrizione di ACE inibitori a pazienti in dialisi renale tale associazione deve essere evitata.

*Assenza di interazioni con altri prodotti medicinali:*

In studi su volontari sani non sono state osservate interazioni farmacocinetiche quando trandolapril è stato associato a digossina, furosemide, nifedipina, glibenclamide, propranololo o cimetidina. Le proprietà anticoagulanti del warfarin non sono state influenzate dopo la somministrazione concomitante di trandolapril.

Non sono state osservate interazioni cliniche nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto quando trandolapril è stato somministrato in associazione a trombolitici, acido acetilsalicilico, beta-bloccanti, calcio antagonisti, nitrati, anticoagulanti, diuretici o digossina.

### **Popolazioni speciali**

*Popolazione pediatrica*

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le evidenze epidemiologiche riguardo al rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state decisive; tuttavia, non è possibile escludere un leggero aumento nel rischio. A meno che una terapia continuativa con ACE inibitori non venga considerata essenziale, la terapia delle pazienti che stanno pianificando una gravidanza deve essere sostituita con trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza documentato e certo per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere avviata una terapia alternativa.

L'esposizione a terapia con ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità nella specie umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Qualora vi sia stata un'esposizione ad ACE inibitori dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo radiologico di funzionalità renale e cranio. I neonati la cui madre ha assunto ACE inibitori devono essere sottoposti a stretto controllo medico per l'ipotensione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Sebbene non ci siano informazioni disponibili riguardo l'uso di trandolapril durante l'allattamento, trandolapril non è raccomandato, è preferibile un trattamento alternativo con un profilo di sicurezza migliore, specialmente durante l'allattamento di un neonato o di un bambino prematuro.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Date le proprietà farmacologiche di trandolapril, non si prevede alcun effetto particolare.

A causa delle differenze individuali nelle reazioni agli ACE inibitori, è possibile che si presenti una riduzione nella capacità di guidare veicoli o usare macchinari, a causa degli effetti indesiderati osservati, come vertigini e stanchezza.

Ciò avviene in particolare all'inizio del trattamento o nel passaggio da altre preparazioni, dopo l'aumento dei dosaggi o durante l'assunzione concomitante di alcool. Pertanto, dopo la prima dose o incrementi successivi della dose non è consigliabile guidare o usare macchinari per diverse ore.

### **4.8 Effetti indesiderati**

La tabella seguente riporta le reazioni avverse riportate durante studi clinici di ipertensione (n=2520) e infarto post miocardico (n=876) e da esperienza post-marketing con il trandolapril.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità, quando la gravità può essere valutata.

<p>Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito secondo la presente convenzione:                  Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)                  Comune (da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)                  Non comune (da <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)                  Raro (da <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)                  Molto raro (<math>&lt; 1/10.000</math>)                  Non noto (non può essere stimato dai dati disponibili)</p>	
<p><b>Infezioni e infestazioni</b>                  Non comune</p> <p>Raro</p>	<p>Infezioni del tratto respiratorio superiore.</p> <p>Infezioni del tratto urinario, bronchiti, faringiti.</p>
<p><b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>                  Raro</p> <p>Non noto</p>	<p>Leucopenia, anemia, disturbi delle piastrine, disturbi dei globuli bianchi. Agranulocitosi, pancitopenia, riduzione della conta piastrinica, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito.</p>
<p><b>Disordini del sistema immunitario</b>                  Raro</p>	<p>Ipersensibilità.</p>
<p><b>Disturbi del metabolismo e nutrizione</b>                  Raro</p> <p>Non noto</p>	<p>Iperglicemia, iponatriemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia, iperuricemia, gotta, anoressia, aumento dell'appetito, anormalità enzimatica.</p> <p>Iperkaliemia</p>
<p><b>Disturbi psichiatrici</b>                  Non comune</p> <p>Raro</p>	<p>Insonnia, diminuzione della libido.</p> <p>Allucinazioni, depressione, disturbi del sonno, ansia, agitazione, apatia, nervosismo.</p>
<p><b>Patologie del sistema nervoso</b>                  Comune</p> <p>Non comune</p> <p>Raro</p>	<p>Mal di testa, capogiro.</p> <p>Sonnolenza.</p> <p>Accidente cerebrovascolare, sincope, mioclono, parestesia, emicrania,</p>

Non noto	emicrania senza aura, disgeusia. Attacco ischemico transitorio, emorragia cerebrale, disturbi dell'equilibrio.
<b>Patologie dell'occhio</b> Raro	Blefarite, edema congiuntivale, disturbi della vista, disturbi degli occhi
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b> Non comune  Raro	Vertigini  Tinnito
<b>Disordini cardiaci</b> Non comune  Raro  Non noto	Palpitazioni  Infarto miocardico, ischemia miocardica, angina pectoris, insufficienza cardiaca, tachicardia ventricolare, tachicardia, bradicardia  Blocco atrioventricolare, arresto cardiaco, aritmia, elettrocardiogramma anormale
<b>Disturbi vascolari</b> Comune  Non comune  Raro	Ipotensione*  Vampate di calore  Ipertensione, angiopatia, ipotensione ortostatica, disturbi vascolari periferici, vene varicose
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> Comune  Non comune  Raro  Non noto	Tosse.  Infiammazione del tratto respiratorio superiore, congestione del tratto respiratorio superiore.  Dispnea, epistassi, infiammazione della faringe, dolore orofaringeo, tosse produttiva, disturbo respiratorio, irritazione della gola, rinorrea.  Broncospasmo.
<b>Patologie gastrointestinali</b> Non comune  Raro	Nausea, diarrea, costipazione, dolore gastrointestinale, disturbi gastrointestinali.  Ematemesi, gastrite, vomito, dolore

Non noto	addominale, dispepsia, bocca secca, flatulenza.  Ileo, pancreatite.
<b>Disturbi epatobiliari</b> Raro  Molto raro  Non noto	Epatite, iperbilirubinemia  Colestasi  Ittero, test di funzionalità epatica anormale, aumento delle transaminasi
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> Non comune  Raro  Molto raro  Non noto	Prurito, eruzione cutanea  Angioedema, iperidrosi, psoriasi, eczema, acne, pelle secca, disturbi della pelle  Dermatite  Orticaria, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, alopecia.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> Non comune  Raro	Dolore alla schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità  Mialgia, artralgia, dolore osseo, osteoartrite.
<b>Patologie renali e urinarie</b> Raro  Non noto	Insufficienza renale, azotemia, poliuria, pollachiuria  Aumento della creatinina ematica, dell'urea ematica, aumento della proteinuria
<b>Disordini del sistema riproduttivo e della mammella</b> Non comune	Disfunzione erettile
<b>Patologie congenite, famigliari e genetiche</b> Raro	Malformazione congenita arteriale, ictiosi
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> Comune  Non comune	Astenia  Malessere, dolore toracico, edema

Raro	periferico, sensazione di malessere
Non noto	Edema, affaticamento
<b>Esami diagnostici</b>	
Molto raro	Gamma–glutamil transferasi aumentata, lipasi aumentata, immunoglobuline aumentate
Non noto	Urea ematica aumentata, creatinina ematica aumentata, conta delle piastrine diminuita, test della funzionalità epatica aumentato (inclusi ASAT e ALAT), aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento del lattato deidrogenasi nel sangue, test di laboratorio anormali
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	
Raro	Lesione

\*L'ipotensione ha una frequenza comune nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico rilevata dallo studio clinico TRACE (n =876). Tuttavia, ha una frequenza non comune negli stessi pazienti rilevata dagli studi clinici sull'ipertensione (n =2.520).

*Effetti indesiderati riferiti per gli ACE inibitori come classe (frequenza non nota):*

*Patologie del sistema emolinfopoietico*

Anemia emolitica, eosinofilia e/o aumento degli ANA (anticorpi anti-nucleare)

*Patologie del sistema nervoso*

Stato confusionale

*Patologie dell'occhio*

Visione offuscata

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Sinusite, rinite, glossite

*Patologie gastrointestinali*

Angioedema intestinale

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Eritema multiforme, eruzione cutanea simile a psoriasi.

*Patologie congenite, famigliari e genetiche*

Anemia emolitica con un deficit congenito di G-6 PDH (glucosio-6-fosfato deidrogenasi).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### **Sintomi**

La dose massima utilizzata nelle sperimentazioni cliniche è stata rispettivamente di 32 mg (dose singola somministrata a volontari sani) e 16 mg (dosi ripetute a pazienti ipertesi).

I sintomi di sovradosaggio sono ipotensione grave, shock, letargia, bradicardia, alterazioni elettrolitiche e insufficienza renale.

##### **Trattamento**

A seguito di sovradosaggio il paziente deve essere sottoposto a stretto controllo medico, preferibilmente in unità di terapia intensiva. Elettroliti e creatinina sierici devono essere misurati con elevata frequenza. Le procedure terapeutiche dipendono dalla gravità dei sintomi. Se l'ingestione è recente, adottare misure volte ad eliminare il trandolapril (ad esempio emesi, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio).

In caso di ipotensione sintomatica il paziente va posto in posizione antishock e deve essere iniziato il più presto possibile un trattamento con soluzione salina fisiologica o altre forme di espansione del plasma. Si può prendere in considerazione il trattamento con angiotensina II in un centro di riferimento. Bradicardia o reazioni vaso-vagali gravi devono essere trattate con atropina. La terapia con pacemaker deve essere considerata.

Non è noto se il trandolaprilato può essere eliminato dall'organismo mediante emodialisi in misura clinicamente significativa.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di trandolapril.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, ACE inibitori semplici – codice ATC: C 09 AA10

##### Meccanismo d'azione

Il trandolapril è un profarmaco che viene rapidamente e non specificamente idrolizzato al suo potente metabolita attivo a lunga durata, il trandolaprilato (gli altri metaboliti sono inattivi) e agisce come inibitore orale attivo dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE inibitore) senza gruppo sulfidrilico. Oltre all'inibizione dell'ACE plasmatico, il trandolapril ha dimostrato sperimentalmente di inibire l'ACE tissutale (in particolar modo vascolare, cardiaco e surrenale). Nell'uomo non è stata stabilita alcuna rilevanza clinica dell'ACE inibizione tissutale.

L'enzima convertitore dell'angiotensina è una peptidil-dipeptidasi, che catalizza la trasformazione dell'angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II e promuove il metabolismo della bradichinina a frammenti inattivi.

Piccole dosi di trandolapril inducono una forte ACE inibizione, che riduce la produzione di angiotensina II, riduce la secrezione di aldosterone e aumenta l'attività plasmatica della renina per inibizione della regolazione del feedback negativo.

Trandolapril modula quindi il sistema renina/angiotensina/aldosterone, che gioca un ruolo significativo nella regolazione di volume ematico e pressione arteriosa.



L'inibizione della degradazione della bradichinina, il rilascio delle prostaglandine e la riduzione dell'attività nel sistema nervoso simpatico sono altri meccanismi d'azione che possono essere importanti per l'attività di vasodilatazione degli ACE inibitori.

#### Effetti farmacodinamici

Le proprietà del trandolapril potrebbero spiegare i risultati ottenuti nell'essere umano nella regressione dell'ipertrofia cardiaca con miglioramento della funzione diastolica e della compliance arteriosa. Inoltre, nell'animale è stato riferito un calo nell'ipertrofia vascolare.

Il calo nella resistenza periferica indotto dal trandolapril non è accompagnato né da ritenzione idrica o di sali né da tachicardia.

Nei pazienti ipertesi trandolapril riduce la pressione arteriosa sistolica e diastolica. Trandolapril possiede un'attività antipertensiva indipendente dal livello plasmatico di renina.

Nell'uomo l'effetto antipertensivo del trandolapril è evidente circa 1 ora dopo la somministrazione, e persiste per almeno 24 ore, permettendo il dosaggio una volta al giorno. Il Trandolapril non influisce sul ritmo circadiano (di 24 ore) della pressione arteriosa.

L'effetto antipertensivo si mantiene nella terapia a lungo termine senza sviluppo di tolleranza. Dopo l'interruzione del trattamento non vi è alcun effetto rebound. La terapia con trandolapril è accompagnata da un punteggio maggiore nella valutazione della qualità della vita.

L'associazione con un diuretico o un calcioantagonista potenzia l'effetto antipertensivo del trandolapril.

#### Efficacia e sicurezza clinica

È stata effettuata una sperimentazione clinica multicentrica, controllata con placebo su pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto. Un totale di 1749 pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo o trandolapril dal terzo giorno dopo l'infarto miocardico acuto; i pazienti sono stati seguiti per almeno 24 mesi.

La terapia con trandolapril ha dato come risultati una riduzione del 22% nella mortalità totale, una riduzione del 25% nella mortalità cardiovascolare, una riduzione del 24% nel rischio di morte improvvisa, una riduzione del 29% nell'incidenza di insufficienza cardiaca grave o resistente e una riduzione del 14% nella recidiva dell'infarto miocardico.

Rispetto al placebo i pazienti in terapia con trandolapril hanno avuto una quantità significativamente inferiore di sintomi clinici di insufficienza cardiaca, edema periferico, dispnea, ortopnea, dispnea notturna parossistica e spossatezza.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il trandolapril viene assorbito rapidamente dopo la somministrazione orale. La quantità assorbita è equivalente al 40/60% della dose somministrata e non è influenzata dall'ingestione di cibo. Il 36% circa della quantità assorbita viene convertita a trandolaprilato. A seguito di somministrazione orale di trandolapril, la biodisponibilità del trandolaprilato è del 13% circa.

### Distribuzione

La concentrazione plasmatica massima di trandolapril viene raggiunta circa 30 minuti dopo la somministrazione. Il trandolapril scompare rapidamente dal plasma, con un'emivita di meno di un'ora.

### Biotrasformazione

Il trandolapril viene idrolizzato al suo metabolita attivo trandolaprilato, un ACE (enzima convertitore dell'angiotensina) inibitore specifico. La quantità di trandolaprilato formata non viene modificata dal consumo di cibo. La concentrazione plasmatica massima di trandolaprilato viene raggiunta da 4 a 6 ore dopo la somministrazione.

Nel plasma, più dell'80% di trandolaprilato è legato alle proteine plasmatiche. Esso si fissa all'ACE in modo saturabile e con un'alta affinità. Il trandolaprilato si fissa anche in modo non saturabile all'albumina.

Dopo somministrazione ripetuta di dosi singole giornaliere di trandolaprilato, lo stato stazionario è stato raggiunto in media in quattro giorni, sia nei volontari sani che in pazienti ipertesi giovani o anziani oltre che nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'emivita effettiva di accumulo del trandolaprilato è compresa tra 16 e 24 ore.

### Eliminazione

Il trandolaprilato eliminato nelle urine sotto forma immutata rappresenta il 9-14% della dose di trandolapril somministrata. Dopo somministrazione orale del prodotto marcato, il 33% della radioattività è presente nelle urine e il 66% nelle feci. La clearance renale di trandolaprilato varia da 0,5 a 4 litri all'ora, a seconda della dose.

Insufficienza renale:

La clearance renale del trandolaprilato (circa 70 ml/min) è proporzionale alla clearance della creatinina. Le concentrazioni plasmatiche del trandolaprilato sono significativamente più elevate nei pazienti con clearance della creatinina  $\leq 30$  ml/min e nei pazienti in emodialisi. In questi pazienti si raccomanda una regolazione della dose (vedere 4.2).

Dopo somministrazioni ripetute nei soggetti con insufficienza renale cronica, lo stato stazionario viene ugualmente raggiunto mediamente in circa 4 giorni, indipendentemente dal grado dell'insufficienza renale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità acuta per via orale di trandolapril e del suo metabolita attivo trandolaprilato in ratti e topi hanno trovato entrambi i farmaci non tossici con valori di DL<sub>50</sub> superiori a 4.000mg/kg.

Una dose ripetuta di tossicità orale è stata valutata nel ratto e nel cane con studi di durata fino a 18 e 12 mesi, rispettivamente.

Le principali osservazioni in questi studi sono state anemia (dosi di 20 mg/kg/die e oltre nello studio di 30 giorni sui ratti e 25 mg/kg/die e oltre nello studio di 6 mesi sui cani), irritazione gastrica e ulcera (dosi di 20 mg/kg/die e oltre nello studio di 30 giorni sui ratti e 125mg/kg/die nello studio di 6 mesi sui cani) e lesioni renali (20 mg/kg/die e oltre nello studio di 30 giorni sui ratti e 10 mg/kg/die nello studio di 30 giorni sui cani). Le lesioni renali sono state osservate anche negli studi di 6 mesi sui ratti e sui cani (da dosi di 0,25 e 25mg/kg/die, rispettivamente); questi erano reversibili alla sospensione del trattamento.

Gli effetti negli studi non clinici sono stati osservati solamente ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione umana, il che ha una rilevanza minima per l'uso clinico. Questi effetti includono anemia, irritazione ed ulcera gastrica.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno rilevato un effetto sullo sviluppo renale nel giovane ratto con un aumento dell'incidenza della dilatazione delle pelvi renali dopo dosi di almeno 10 mg/kg/giorno, ma questo non ha influito sul normale sviluppo della prole.

Trandolapril non è né mutageno né cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Dimeticone  
Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Amido di mais pregelatinizzato  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### **Involucro capsule da 0,5 mg:**

Gelatina  
Titanio diossido (E171)  
Eritrosina (E127)  
Giallo tramonto (E110)  
Giallo di chinolina (E104)

#### **Involucro capsule da 2 mg:**

Gelatina  
Titanio diossido (E171)  
Eritrosina (E127)  
Giallo tramonto (E110)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (PVC/PE/PVDC/Al)

0,5 mg, e 2 mg:

14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90 e 100 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

0,5 mg capsule rigide 14 capsule in blister – AIC n. 038260016

0,5 mg capsule rigide 20 capsule in blister – AIC n. 038260028

0,5 mg capsule rigide 28 capsule in blister – AIC n. 038260030

0,5 mg capsule rigide 30 capsule in blister – AIC n. 038260042

0,5 mg capsule rigide 50 capsule in blister – AIC n. 038260055

0,5 mg capsule rigide 56 capsule in blister – AIC n. 038260067

0,5 mg capsule rigide 84 capsule in blister – AIC n. 038260079

0,5 mg capsule rigide 90 capsule in blister – AIC n. 038260081

0,5 mg capsule rigide 100 capsule in blister – AIC n.038260093

2 mg capsule rigide 14 capsule in blister – AIC n. 038260105

2 mg capsule rigide 20 capsule in blister – AIC n. 038260117

2 mg capsule rigide 28 capsule in blister – AIC n. 038260129

2 mg capsule rigide 30 capsule in blister – AIC n. 038260131

2 mg capsule rigide 50 capsule in blister – AIC n. 038260143

2 mg capsule rigide 56 capsule in blister – AIC n. 038260156

2 mg capsule rigide 84 capsule in blister – AIC n. 038260168

2 mg capsule rigide 90 capsule in blister – AIC n. 038260170

2 mg capsule rigide 100 capsule in blister – AIC n. 038260182

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Ottobre 2008

Data del rinnovo più recente: 29 novembre 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**