

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Udrik 0,5 mg, Hartkapseln

Udrik 1 mg, Hartkapseln

Udrik 2 mg, Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Trandolapril

Udrik 0,5 mg:

1 Hartkapsel enthält

0,5 mg Trandolapril

Udrik 1 mg:

1 Hartkapsel enthält

1,0 mg Trandolapril

Udrik 2 mg:

1 Hartkapsel enthält

2,0 mg Trandolapril

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Udrik 0,5 mg, Kapseln, sind Hartgelatine-Kapseln Größe 4 mit gelb-opakem Kapsel-Oberteil und rot-opakem Kapsel-Unterteil.

Udrik 1 mg, Kapseln, sind Hartgelatine-Kapseln Größe 4 mit orange-opakem Kapsel-Oberteil und rot-opakem Kapsel-Unterteil.

Udrik 2 mg, Kapseln, sind Hartgelatine-Kapseln Größe 4 mit rot-opakem Kapsel-Oberteil und rot-opakem Kapsel-Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Essentielle Hypertonie
- Linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt bei klinisch stabilen Patienten mit Ejektionsfraktion $\leq 35\%$

Udrik wird bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen

Erwachsene**Hinweis**

Insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z.B. Erbrechen/Durchfall, Diuretika-Therapie), gleichzeitig vorhandener Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt, schwerer Hypertonie kann es zu Beginn der Therapie mit Udrik zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen.

Falls möglich, sollten Salz- und/oder Flüssigkeitsmängel vor Beginn der Therapie mit Udrik ausgeglichen bzw. eine bestehende Diuretika-Therapie reduziert oder gegebenenfalls abgesetzt werden.

Bei diesen Patienten ist die Therapie mit der geringsten Einzeldosis von 0,5 mg Trandolapril (entsprechend 1 Hartkapsel Udrik 0,5 mg) morgens zu beginnen.

Nach Gabe der ersten Dosis, aber auch bei Erhöhung der Dosierung von Udrik oder/und Schleifendiuretika, sind diese Patienten ca. 6 Stunden ärztlich zu überwachen, um

eine unkontrolliert auftretende hypotone Reaktion zu vermeiden.

Bei Patienten mit maligner Hypertonie, linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt oder bei gleichzeitigem Vorhandensein einer schweren Herzinsuffizienz soll die Einstellung der Therapie mit Udrik unter stationären Bedingungen erfolgen.

Ansonsten gelten, soweit nicht anders verordnet, folgende Dosierungsrichtlinien:

Essentielle Hypertonie

Üblicherweise beträgt die Anfangsdosis 1-mal 1 mg Trandolapril täglich. Wird mit dieser Dosis keine Blutdrucknormalisierung erreicht, kann die Dosis auf 1-mal 2 mg Trandolapril täglich erhöht werden. Eine Dosiserhöhung sollte erst nach 3 Wochen erfolgen. Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 1-mal 1–2 mg Trandolapril, die Maximaldosis 1-mal 4 mg Trandolapril pro Tag.

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

(siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1)

Linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt

Beginn der Behandlung frühestens ab dem 3. Tag nach Infarkt. Die Anfangsdosis beträgt 1-mal täglich 1 Hartkapsel Udrik 0,5 mg (0,5 mg Trandolapril). Wurde diese Einzeldosis gut vertragen, sollte die Dosis am Folgetag auf 1 mg Trandolapril als Einzeldosis erhöht werden, d.h. 2 Hartkapseln Udrik 0,5 mg oder 1 Hartkapsel Udrik 1 mg. In Abhängigkeit von der Verträglichkeit sollte die Dosis dann fortschreitend auf eine maximale Erhaltungsdosis von täglich 2 Hartkapseln Udrik 2 mg (4 mg Trandolapril) als Einzeldosis erhöht werden.

Bei Auftreten einer symptomatischen Hypotonie kann die Dosiserhöhung vorübergehend unterbrochen werden. Im Falle einer Hypotonie müssen alle begleitenden antihypertensiven Therapien (z.B. Nitrate, Diuretika) überprüft und deren Dosis gegebenenfalls reduziert werden. Die Dosis von Udrik sollte nur vermindert werden, wenn die zuvor erwähnten Maßnahmen nicht wirksam oder nicht anwendbar sind.

Dosierung bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min bzw. Serumkreatininkonzentration $> 1,2$ – $< 1,8$ mg/dl):

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 30 ml/min ist üblicherweise keine Dosisreduktion erforderlich.

Eine engmaschige Kontrolle der entsprechenden Laborparameter ist jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angezeigt.

Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und/oder Dialyse sind von der Behandlung mit Udrik ausgeschlossen.

Dosierung bei mäßiger Leberfunktionsstörung:

Die Anfangsdosis beträgt 0,5 mg Trandolapril (entsprechend 1 Hartkapsel Udrik 0,5 mg) morgens. Eine Erhöhung der Dosierung darf nur schrittweise in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten

auf die Therapie erfolgen. Die Maximaldosis von 2 mg Trandolapril pro Tag (entsprechend 1 Hartkapsel Udrik 2 mg oder 2 Hartkapseln Udrik 1 mg oder 4 Hartkapseln Udrik 0,5 mg) sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung / Leberzirrhose sind von der Behandlung mit Udrik ausgeschlossen.

Udrik sollte vor, während oder nach dem Frühstück mit reichlich Flüssigkeit jeweils morgens zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt

Die Therapie mit Udrik (Trandolapril) soll frühestens ab dem 3. Tag nach Myokardinfarkt, aber spätestens bis zum 7. Tag nach dem akuten Infarktereignis begonnen werden. Bei guter Verträglichkeit sollte die Trandolapril-Therapie mindestens bis zu 2 Jahre nach dem Infarktereignis fortgesetzt werden.

Eine Dosiserhöhung von Udrik muss von der Verträglichkeit – insbesondere vom Auftreten einer Hypotonie – abhängig gemacht werden. Udrik kann zusammen mit anderen – üblicherweise nach Myokardinfarkt angewendeten – Arzneimitteln (z.B. Betablocker, Acetylsalicylsäure) gegeben werden.

Besondere Patientengruppen**Kinder**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Udrik wurde bei Kindern nicht untersucht. Udrik ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Die Dosierung bei älteren Patienten ist die gleiche wie bei jüngeren Patienten. Bei älteren Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion muss die Dosierung nicht reduziert werden.

Jedoch ist Vorsicht geboten wenn ältere Patienten gleichzeitig Diuretika anwenden oder unter dekompensierter Herzinsuffizienz oder Nieren- oder Leberinsuffizienz leiden. Die Dosierung sollte entsprechend der erforderlichen Blutdruckkontrolle angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

Udrik darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Trandolapril oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder anderen ACE-Hemmern
- anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem (z.B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie)
- hereditärem oder idiopathischem angioneurotischem Ödem
- Nierenarterienstenose (beidseitig bzw. einseitig bei Einzelniere)
- Zustand nach Nierentransplantation
- hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher Kardiomyopathie
- Schock, systolischer Blutdruck < 100 mmHg
- primärem Hyperaldosteronismus

- Zweites und drittes Trimester einer Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Udrik nicht angewendet werden bei:

- instabiler Angina pectoris
- schwerer Leberfunktionsstörung und/oder Leberzirrhose mit Aszites
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min)
- Dialyse
- unbehandelter, dekompensierter Herzinsuffizienz anderer Genese als nach Myokardinfarkt
- Kindern

Die gleichzeitige Anwendung von Udrik mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Während der Therapie mit Udrik darf keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylsulfonat)-high-flux-Membranen (z.B. „AN 69“) erfolgen. Im Falle einer notfallmäßigen Dialyse oder Hämofiltration muss deshalb vorher auf ein anderes Arzneimittel – kein ACE-Hemmer – umgestellt, oder eine andere Dialysemembran verwendet werden.

Während einer LDL (low-density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat können unter der Anwendung eines ACE-Hemmers lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (z.B. Bienen-, Wespenstich) und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers können z.T. lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen (z.B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Falls eine LDL-Apherese bzw. eine Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, ist der ACE-Hemmer vorübergehend durch andere Arzneimittel zu ersetzen.

Udrik darf nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle repräsentativer klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden bei:

- klinisch relevanter Proteinurie (mehr als 1 g/Tag)
- klinisch relevanten Elektrolytstörungen
- gestörter Immunreaktion oder Kollagenkrankheit (z.B. Lupus erythematodes, Sklerodermie)
- gleichzeitiger systemischer Therapie mit Arzneimitteln, die die Abwehrreaktion unterdrücken (z.B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetabolite), Allopurinol, Procainamid oder Lithium.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Anwendung von Udrik muss die Nierenfunktion überprüft worden sein.

Insbesondere zu Therapiebeginn sollte Udrik nur unter intensiver Überwachung von Blutdruck und/oder repräsentativen Laborparametern angewendet werden bei Patienten:

- mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel
- mit eingeschränkter Nierenfunktion
- mit schwerer Hypertonie
- über 65 Jahre
- mit gleichzeitig vorhandener Herzinsuffizienz

Leberfunktionsstörung

Da Trandolapril als Prodrug erst in der Leber zu dem aktiven Wirkstoff metabolisiert wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion besondere Vorsicht geboten und eine engmaschige Kontrolle angezeigt.

Symptomatische Hypotonie:

Unter bestimmten Umständen kann es gelegentlich zu Beginn der Einnahme von Trandolapril oder bei einer Dosiserhöhung zu einer symptomatischen Hypotonie kommen, insbesondere bei Patienten mit Flüssigkeits- oder Salzverlust aufgrund einer länger andauernden Diuretikagabe, natriumreduzierter Diät, Dialyse, nach Durchfall oder Erbrechen.

Bei diesen Patienten sollte vor Therapiebeginn mit Trandolapril die Diuretikagabe beendet und/oder der Flüssigkeits- oder Salzverlust ausgeglichen werden.

Bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebrovaskulären Ereignis führen kann, ist eine engmaschige Kontrolle während Behandlungsbeginn und bei Dosisanpassung erforderlich.

Agranulozytose und Knochenmarkdepression

Agranulozytose und Knochenmarkdepression wurde unter ACE-Hemmer Therapie beobachtet. Diese Reaktionen treten häufiger bei Patienten mit einer gewissen Einschränkung der Nierenfunktion auf, insbesondere wenn diese mit einer Kollagenose einhergehen. Unabhängig davon sollten regelmäßige Untersuchungen der Leukozyten und der Proteine im Urin bei Patienten mit Kollagenose (z.B. systemischem Lupus erythematodes und Sklerodermie), in Betracht gezogen werden, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion und einer Begleittherapie mit Kortikosteroiden und Antimetaboliten.

Angioödem

Während der Therapie mit Trandolapril kann ein Angioödem mit Schwellung des Gesichtes, der Extremitäten, der Zunge, der Glottis und/oder des gesamten Kehlkopfes auftreten. Bei farbigen Patienten zeigte sich unter ACE-Hemmern eine höhere Rate an Angioödem als bei nicht farbigen Patienten.

Während der Therapie mit ACE-Hemmern wurden auch intestinale Angioödem berichtet. Dies sollte bei Patienten, die während der Therapie mit Udrik über abdominale Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen) berichten, berücksichtigt werden.

Patienten mit Angioödem müssen Trandolapril sofort absetzen und bis zum Abklingen des Ödems überwacht werden.

Ein nur im Gesicht auftretendes Ödem klingt meist spontan ab. Wenn sich das Ödem jedoch auch auf die Glottis ausdehnt, besteht aufgrund der Verengung der Atemwege Lebensgefahr.

Bei Angioödem mit Zungen-, Glottis- oder Larynxbeteiligung sind die umgehende subkutane Gabe von 0,3–0,5 ml Epinephrinlösung (1:1000) sowie entsprechende weitere geeignete therapeutische Maßnahmen erforderlich.

Udrik ist kontraindiziert, wenn ein Angioödem bereits als Nebenwirkung eines ACE-Hemmers aufgetreten ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Patienten mit renovaskulärer Hypertonie

Solange keine kurative Behandlung der renovaskulären Hypertonie begonnen werden kann, oder falls eine solche Behandlung nicht in Betracht kommt, kann der Einsatz von ACE-Inhibitoren angezeigt sein.

Das Risiko einer schweren arteriellen Hypotonie und einer Niereninsuffizienz ist bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten mit uni- oder bilateraler Nierenarterienstenose erhöht.

Diuretika können das Risiko weiter erhöhen. Der Verlust der Nierenfunktion kann mit nur leichten Veränderungen des Serumkreatinins einhergehen, sogar bei Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose. Bei diesen Patienten sollte der Therapiebeginn unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit niedriger Dosierung und einer vorsichtigen Dosisanpassung stationär erfolgen. Die Diuretikagabe sollte beendet und die Nierenfunktion und das Serumkalium während der ersten Behandlungswochen untersucht werden.

Hinweis

Bei einigen Patienten kann es unter Diuretikagabe, insbesondere wenn diese Therapie erst vor kurzem begonnen wurde, zu einem übermäßigen Blutdruckabfall nach Behandlungsbeginn mit Trandolapril kommen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion (akutes Nierenversagen) kann besonders bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion, manifester Herzinsuffizienz oder Nierenarterienstenose (beidseitig bzw. einseitig bei Einzelniere) sowie nach einer Nierentransplantation auftreten. Bei einigen Patienten mit Bluthochdruck ohne erkennbare vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter Trandolapril mit gleichzeitiger Diuretikagabe zu Erhöhungen des Blut-Harnstoff-Stickstoffs und des Serumkreatinins kommen.

Eine Proteinurie kann ebenfalls auftreten.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte das Risiko einer Hyperkaliämie in Betracht gezogen und der Elektrolythaushalt des Patienten regelmäßig überprüft werden.

Hyperkaliämie

Bei Bluthochdruckpatienten wurden erhöhte Kaliumwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind Niereninsuffizienz, kaliumsparende Diuretika, die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypokaliämie, Diabetes mellitus und/oder Linksherzinsuffizienz nach Myokardinfarkt.

Chirurgische Patienten/Anästhesie

Bei Patienten, die sich eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer Vollnarkose mit Anästhetika, die eine Hypotonie verursachen können, unterziehen müssen, kann Trandolapril folgend auf die kompensatorische Reninsekretion die Bildung von Angiotensin II hemmen.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trandolapril bei Kindern wurde nicht untersucht.

Hilfsstoffe

Lactose

Das Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Udrik nicht einnehmen.

Husten

Während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer kann ein trockener und unproduktiver Husten auftreten, der nach Absetzen des Arzneimittels verschwindet.

Anaphylaktoide und ähnliche Reaktionen

Bei notfallmäßiger Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) während der Therapie mit Udrik besteht die Gefahr, dass anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten.

LDL-Apherese

Lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen sind bei Patienten mit gleichzeitiger LDL-Apherese-Therapie und Behandlung mit ACE-Hemmern beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.3).

Desensibilisierung:

Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer und eine Desensibilisierungstherapie gegen Tiergifte erhalten, sind anaphylaktoide Reaktionen (in manchen Fällen sogar lebensbedrohliche) möglich (siehe Abschnitt 4.3). Daher ist Udrik nicht während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat oder während einer Desensibilisierungstherapie mit Insektengiften anzuwenden.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen Udrik oder anderen ACE-Hemmern sind beschrieben worden bei gleichzeitiger Anwendung von:

- Kochsalz: Abschwächung des blutdrucksenkenden und Symptome der Herzleistungsschwäche verbessernden Effektes von Udrik.
- Antihypertensiva: Die gleichzeitige Anwendung mit Diuretika oder anderen Antihypertensiva kann die blutdrucksenkende Wirkung von Trandolapril verstärken. Adrenozeptorantagonisten sollten mit Trandolapril nur unter sorgfältiger Kontrolle kombiniert werden.
- Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) und COX2-Inhibitoren: Wie bei allen Antihypertensiva kann die Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (einschließlich Acetylsalicylsäure bei Anwendung in höherer Dosierung als entzündungshemmendes Arzneimittel, z. B. bei der Schmerzstillung) die antihypertensive Wirkung von Trandolapril verringern. Mögliche Abschwächung des blutdrucksenkenden und Symptome der Herzleistungsschwäche verbessernden Effektes von Udrik.
Bei Patienten, die mit Trandolapril behandelt werden, sollte zu Beginn bzw. bei Beendigung einer Therapie mit NSAID und/oder COX2 Inhibitoren die Blutdruckkontrolle verstärkt werden.
- Kalium, kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Amilorid, Triamteren) sowie anderen Arzneimitteln, die ihrerseits zu einer erhöhten Serum-Kalium-Konzentration führen (z. B. Heparin): Das Risiko einer Hyperkaliämie kann erhöht sein. Dieses gilt insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen, Diabetes mellitus und/oder linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt.

Udrik kann den Kalium-Verlust, der durch Diuretika vom Thiazid-Typ verursacht wird, verringern.

- Antazida: Verringerung der Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmern.
- Lithium: Trandolapril kann die Lithiumausscheidung vermindern. Die Lithiumserum-Spiegel sollten regelmäßig kontrolliert werden.
- Alkohol: Erhöhung der Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmern. Außerdem erhöht Alkohol das Risiko einer Hypotonie.
- Hypnotika, Narkotika, Anästhetika: Verstärkter Blutdruckabfall (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Udrik).
- Sympathomimetika: Beeinträchtigung des blutdrucksenkenden Effektes von ACE-Hemmern. Um zu überprüfen, ob die gewünschte Wirkung erreicht wird, sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden.
- Allopurinol, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemischen Kortikoiden, Procainamid: Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie.
- Orale Antidiabetika, Insulin: ACE-Hemmer können bei Patienten mit Diabetes mellitus den blutzuckersenkenden Effekt der Antidiabetika verstärken und das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. In solchen Fällen kann eine Dosisanpassung der blutzuckersenkenden Medikamente oder von Udrik erforderlich sein.
- Wie bei allen Antihypertensiva kann die gleichzeitige Einnahme von Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva das Risiko für eine orthostatische Hypotonie erhöhen.
- Cimetidin: Es sind keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen Trandolapril und Cimetidin bekannt.
- Gold: Selten wurde über nitroide Reaktionen (Symptome einschließlich Rötungen im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) bei Patienten mit injizierter Goldtherapie (Natriumaurothiomalat) und gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern berichtet.

Kombination mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Es wurden keine Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Trandolapril mit Thrombolytika, Aspirin, Betablockern, Kalziumantagonisten, Nitraten, Antikoagulantien oder Digoxin bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt beobachtet.

Kinder

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Udrik in der Stillzeit vorliegen, wird Udrik nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

le. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt im verstärkten Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle listet Nebenwirkungen auf, die in klinischen Studien mit Trandolapril (Hypertonie-Studien [n = 2.520] und Post-Myokardinfarkt-Studien [n = 876]) und aus Postmarketing-Beobachtungen berichtet wurden.

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglich mit der Einnahme von Trandolapril bewertet wurden, sind unter dem entsprechenden Organsystem eingestuft und nach Häufigkeit aufgeführt, gemäß folgender Konvention: Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeiten von Nebenwirkungen aus Anwendungsbeobachtungen können aus den verfügbaren Daten nicht identifiziert werden).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt (falls der Schweregrad beurteilt werden kann).

MedDRA-Systemorganklasse	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der oberen Luftwege	Harnwegsinfektion, Bronchitis, Pharyngitis		Sinusitis* Rhinitis* Glossitis*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Anämie, Störungen in der Thrombozytenbildung, Störungen in der Leukozytenbildung		Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozyten erniedrigt, hämolytische Anämie*
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperglykämie, Hyponatriämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Gicht, Anorexie, erhöhter Appetit, Enzym-Veränderungen		Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, verminderte Libido	Halluzinationen, Depressionen, Schlafstörungen, Angst, Aufgeregtheit, Apathie		Verwirrtheit*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Schläfrigkeit,	zerebrovaskuläres Ereignis, Synkope, Myoklonus, Parästhesien, Migräne, Migräne ohne Aura, Geschmacksstörungen		Transitorische ischämische Attacke, Hirnblutung, Gleichgewichtsstörungen

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

MedDRA-Systemorganklasse	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Augenerkrankungen			Entzündung der Lidränder, Bindehaut-Ödem, Sehstörungen, Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen*
Ohr- und Labyrintherkrankungen		Schwindel	Tinnitus		
Herzerkrankungen		Palpitationen	Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie, Bradykardie		AV-Block, Herzstillstand, Arrhythmien,
Gefäßerkrankungen	Hypotonie*	Hitzewallungen	Hypertonie, Angiopathie, orthostatische Hypotonie, periphere Gefäßerkrankung, venöse Varikose		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Entzündung der oberen Luftwege, Kongestion der oberen Luftwege	Dyspnoe, Nasenbluten, Entzündung der Rachenschleimhaut, Rachen-Kehlkopf-Schmerzen, produktiver Husten, Atemwegserkrankungen (allgemein)		Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Übelkeit, Diarrhö, nicht spezifizierte Magen-Darm-Beschwerden, Obstipation, gastrointestinale Erkrankung (allgemein)	Bluterbrechen, Gastritis, Bauchschmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Flatulenz		Ileus, Pankreatitis, intestinales Ödem*
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis	Cholestase	Gelbsucht, abnormale Leberfunktionstests, Transaminasen erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Exanthem	Gesichtsödem, Psoriasis*, Hyperhidrose, Ekzem, Akne, trockene Haut, Hauterkrankung (allgemein)	Dermatitis	Alopezie, Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Schmerzen in den Extremitäten	Arthralgie, Schmerzen in den Knochen, Osteoarthritis		Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Niereninsuffizienz, Azotämie, Polyurie, Pollakisurie		Serumkreatinin erhöht, Serumharnstoff erhöht
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		erektile Dysfunktion			
Angeborene, familiäre und genetische Erkrankungen			angeborene arterielle Fehlbildungen, Ichthyose		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Unwohlsein, Brustschmerzen, peripheres Ödem, abnormales Gefühl	Ödem, Müdigkeit		Pyrexie

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

MedDRA-Systemorganklasse	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Laboruntersuchungen			Hyperbilirubinämie	Gamma-GT erhöht, Lipase erhöht, Immunglobuline erhöht	Thrombozyten erniedrigt, Kreatinin im Blut erhöht, Harnstoff im Blut erhöht, GOT erhöht, GPT erhöht, Leberenzyme erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Lactatdehydrogenase im Blut erhöht, abnormale Laborwerte, Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit erniedrigt, abnormales EKG
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Verletzung		

* zeigt Nebenwirkungen der Wirkstoffklasse an

Hinweise

Die oben genannten Laborparameter sollen vor und regelmäßig während der Behandlung mit Udrik kontrolliert werden.

Insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Risikopatienten (Patienten mit Niereninsuffizienz, Kollagenosen, Behandlung mit Immunsuppressiva, Zytostatika, Allopurinol, Procainamid) sind Kontrollen der Serum-Elektrolyt- und -Kreatinin-Konzentrationen sowie des Blutbildes kurzfristig angezeigt.

Sollten im Verlauf einer Therapie mit Udrik Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwellungen und/oder Halsentzündung auftreten, muss umgehend das weiße Blutbild untersucht werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**a) Symptome der Intoxikation**

Die in klinischen Studien verwendeten höchsten Dosen von Trandolapril waren 32 mg als Einzeldosis bei gesunden Probanden und 16 mg als wiederholte tägliche Gabe bei Hypertonikern. Trandolapril wurde ohne Symptome der Überdosierung toleriert.

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung von ACE-Hemmern sind allgemein folgende Symptome möglich: schwere Hy-

potonie, Schock, Stupor, Bradykardie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen.

b) Therapie von Intoxikationen

1. Bei einem lebensbedrohlichen Angioödem mit Zungen-, Glottis- und/oder Kehlkopfbeteiligung sowie bei schweren anaphylaktoiden Reaktionen (Schock) werden folgende Notfallmaßnahmen empfohlen:

Sofortige subkutane Gabe von 0,3–0,5 mg Epinephrin bzw. langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG-, Puls- und Blutdruckkontrolle, im Anschluss daran systemische Glukokortikoidgabe (z. B. 250–1000 mg Methylprednisolon).

Ferner wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten empfohlen. Zusätzlich zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C₁-Inaktivator-Mangel die Gabe von C₁-Inaktivator erwogen werden.

2. Bei Überdosierung bzw. Intoxikation richten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome.

Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Trandolapril dienen (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Trandolapril), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht bzw. korrigiert werden. Trandolapril und Trandolaprilat sind nicht quantitativ dialysierbar. Bei Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und zunächst eine Kochsalz- und Volumensubstitution erfolgen, bei Nichtansprechen sollten dann zusätzlich Katecholamine intravenös gegeben werden. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachtherapie durchgeführt werden.

Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

Es ist nicht bekannt, ob Trandolapril mittels Hämolysen aus dem Körper eliminiert werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer

ATC-Code: C09AA10

Trandolapril ist ein oral wirksamer Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) ohne Sulfhydryl-Gruppe mit Aktivität in Plasma und Gewebe vor allem im Bereich von Gefäßen, Herz und Nebenniere. Nach oraler Verabreichung und Resorption wird Trandolapril hauptsächlich zu seinem aktiven Disäure-Metaboliten Trandolaprilat hydrolysiert.

ACE ist eine Peptidyl-di-peptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu dem vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II bewirkt und den Abbau von Bradykinin zu inaktiven Fragmenten katalysiert.

Durch die schon in niedrigen Konzentrationen starke Hemmung des ACE vermindert Trandolapril die Bildung von Angiotensin II. Es kommt zu einer Abnahme der Aldosteronsekretion und einem Anstieg der Plasminogen-Aktivität, indem das negative Feed-back unterdrückt wird. Trandolapril greift somit in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein, das eine entscheidende Rolle in der Regulation von Blutvolumen und Blutdruck spielt.

Andere Mechanismen, die mit vasodilatatorischen Aktivitäten des ACE-Hemmers in Zusammenhang stehen können, betreffen die Hemmung des Abbaus von Bradykinin und der Freisetzung von Prostaglandinen sowie die Verminderung der Sympathikusaktivität. Diese kombinierten Eigenschaften

von Trandolapril könnten auch die beobachteten Befunde einer Rückbildung der kardialen Hypertrophie und Verbesserung der Gefäßelastizität beim Menschen erklären.

Trandolapril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Diese antihypertensive Wirkung bleibt auch bei niedrigen Plasmareinspiegeln erhalten.

Die durch Trandolapril induzierte Herabsetzung des peripheren Widerstandes geht weder mit einer Flüssigkeits- und Natriumretention noch mit einer Tachykardie einher.

Die antihypertensive Wirkung von Trandolapril setzt eine Stunde nach Verabreichung ein, die maximale Wirkung wird in der Regel nach 4–6 Stunden erreicht. Die Wirkung hält über mindestens 24 Stunden an, ohne den zirkadianen Blutdruckrhythmus zu verändern.

Unter der Langzeitbehandlung bleibt die blutdrucksenkende Wirksamkeit erhalten, eine Toleranzentwicklung findet nicht statt. Beim Absetzen der Medikation tritt kein Rebound-Effekt auf.

Die Kombination mit einem Diuretikum oder einem Calciumantagonisten kann die blutdrucksenkende Wirkung von Trandolapril verstärken.

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten und parallelen Studie (Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE)) wurde bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt bei 5% der Patienten in der Trandolapril-Gruppe eine Hyperkaliämie als Nebenwirkung festgestellt (bei 0,2% konnte ein Zusammenhang festgestellt werden) bzw. bei 3% der Patienten in der Placebo-Gruppe (kein Zusammenhang). 80% der Studienpatienten erhielten Diuretika. Siehe Abschnitt 4.4

Keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen wurden mit folgenden Arzneimitteln beobachtet: Furosemid, Digoxin, Nifedipin, Warfarin.

Keine klinischen Wechselwirkungen wurden bei Herzinfarktpatienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und gleichzeitiger Therapie mit folgenden Arzneimitteln beobachtet: Thrombolytika, Acetylsalicylsäure, Betablockern, Nitraten, Antikoagulantien, Diuretika, Digoxin.

In einer placebokontrollierten Studie an 1749 Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF \leq 35%) nach akutem Myokardinfarkt zeigte sich, dass Trandolapril (ab dem 3. bis 7. Tag nach Infarkt gegeben) die Überlebenszeit (primäres Zielkriterium) signifikant verlängerte und die kardiovaskuläre Morbidität verringerte. Unter Trandolapril-Behandlung kam es gegenüber Placebo zu einer Reduktion von plötzlichen Herztoden und zu einer Verzögerung der Entwicklung einer schweren Herzinsuffizienz (sekundäres Zielkriterium). Im Vergleich zu Placebo zeigten Trandolapril-behandelte Patienten weniger klinische Symptome einer Herzinsuffizienz, wie z.B. periphere Ödeme, Dyspnoe, Orthopnoe sowie Müdigkeit.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing

Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden. In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Plasmaspiegel von Trandolapril (C_{max}) werden 30 Minuten (T_{max}) nach Verabreichung beobachtet. Trandolapril verschwindet rasch aus dem Plasma. Die mittlere Halbwertszeit liegt unter einer Stunde.

Verteilung und Biotransformation

Die Substanz wird zu Trandolaprilat hydrolysiert. Die dabei entstehende Menge von Trandolaprilat wird durch Nahrungsaufnahme nicht modifiziert. Die mittlere, maximale Plasmakonzentration von Trandolaprilat wird nach 3 bis 8 Stunden erreicht. Nach Einnahme von Trandolapril beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Trandolaprilat etwa 13%.

Im Plasma ist Trandolaprilat zu mehr als 80% an Eiweiß gebunden. Es handelt sich um eine sättigbare Bindung mit hoher Affinität an das Konversionsenzym.

Nach wiederholter Verabreichung einer täglichen Dosis von Trandolapril wird ein

Steady State von Trandolaprilat in durchschnittlich vier Tagen erreicht, sowohl bei gesunden Probanden, bei jungen und älteren Hypertonikern sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die kalkulierte effektive Kumulations-Halbwertszeit von Trandolaprilat erstreckt sich über 15 bis 23 Stunden.

Elimination

Das im Urin in unveränderter Form ausgeschiedene Trandolaprilat entspricht 9 bis 14% der verabreichten Dosis von Trandolapril. Nach oraler Verabreichung des markierten Produktes beim Menschen finden sich 33% der Radioaktivität im Urin und 66% im Stuhl. Die renale Clearance von Trandolaprilat variiert dosisabhängig zwischen 0,15 bis 4 l/h.

Risikopatienten

Niereninsuffiziente Patienten:

Die renale Clearance von Trandolaprilat ist proportional der Kreatinin-Clearance.

Die Plasmakonzentrationen von Trandolaprilat sind bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder darunter signifikant höher.

Nach wiederholter Verabreichung an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wird jedoch ebenfalls in durchschnittlich vier Tagen ein Steady State erreicht, unabhängig vom Grad der Niereninsuffizienz.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion führt die Einschränkung der metabolischen Clearance sowohl der Muttersubstanz Trandolapril als auch des aktiven Metaboliten Trandolaprilat zu einem starken Anstieg der Trandolapril- und in geringerem Ausmaß zu einem Anstieg der Trandolaprilat-Plasmaspiegel. Die Behandlung sollte daher mit einer Dosis von 0,5 mg Trandolapril (entspr. 1 Kps. Udrik 0,5 mg) einmal täglich unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) und/oder schwer eingeschränkter Leberfunktion sind aufgrund der hier aufgeführten Erkenntnisse von der Behandlung mit Trandolapril ausgeschlossen.

Besondere Patientengruppen

Kinder:

Es wurden keine pharmakokinetischen Untersuchungen mit Trandolapril bei Patienten unter 18 Jahren durchgeführt.

Ältere Patienten und Geschlecht:

Eine Kinetikstudie mit wiederholter Verabreichung von Trandolapril bei Hypertonikern über 65 Jahre und altersentsprechender Nierenfunktion hat gezeigt, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Es wurden keine Untersuchungen zu unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften in verschiedenen Bevölkerungsgruppen durchgeführt.

Trandolapril wird nach oraler Verabreichung sehr schnell resorbiert. Der resorbierte Anteil liegt zwischen 40 und 60% der verabreichten Dosis und wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die absolute Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Trandola-

prilat, verabreicht in Form von Trandolapril, beträgt 13 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Nach Verabreichung von Trandolapril an Nager war keine ausgeprägte Toxizität zu erkennen. Die LD₅₀-Werte nach oraler Gabe betrugen 4875 mg/kg bei männlichen bzw. 3990 mg/kg bei weiblichen Mäusen. Eine Dosis von 1000 mg/kg Trandolapril hatte bei männlichen und weiblichen Hunden keine Mortalität zur Folge. Klinisch zeigten sich keine auffallenden Befunde.

Chronische Toxizität

Bei chronischen Toxizitätsstudien an Ratten (bis 78 Wochen) und Hunden (bis 52 Wochen) wurden Anämien sowie renale Effekte beobachtet. Diese Befunde waren bei Ratten ausgeprägter als bei Hunden. Weiterhin wurden gastrointestinale Veränderungen beobachtet. Die Nierenprozesse nach Gabe von Trandolapril wurden histopathologisch als Glomerulonephrose bei Ratten und als kortikale Tubulusdilatation bei Hunden identifiziert.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Studien zur Kanzerogenität an Mäusen (18 Monate mit Dosen von 1 sowie 5 und 25 mg/kg) und Ratten (2 Jahre mit Dosen von 0,25 sowie 2 und 8 mg/kg) zeigten keine tumorerzeugende Wirkung von Trandolapril. Neben Effekten wie Abnahme des Körpergewichts bei beiden Spezies und Effekten auf die Futter- und Wasseraufnahme bei Ratten führte Trandolapril in mittleren und hohen Dosen zu Nierenveränderungen bei Mäusen. Ausführliche Mutagenitätsuntersuchungen mit Trandolapril verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

An der Ratte wurden je eine Teratogenitäts-, Peri-/Postnatal- und Fertilitätsstudie durchgeführt. Dabei lag die embryotoxische Dosis deutlich unterhalb der maternaltoxischen. Die Nachkommen der behandelten Muttertiere zeigten vermehrt Nierenbeckenveränderungen, die bei hohen Dosierungen irreversibel waren. Darüber hinaus wurden bei der F₁-Generation vermehrt inkomplette Ossifikationen der Schädelknochen, Wirbelkörper und Brustbeine gegenüber den Nachkommen der Kontrollgruppe beobachtet.

Bei Kaninchen erwiesen sich bereits sehr geringe Dosen als maternal- und embryotoxisch (erhöhte Abortrate). Vier Nachkommen aus zwei Würfen wiesen bei einer Dosierung von 0,8 mg/kg/Tag Missbildungen der Schädelknochen auf.

Beim Cynomolgus-Affen erhöhte Trandolapril die Abortrate. Eine Aussage über ein mögliches teratogenes Potenzial von Trandolapril am Primaten kann aufgrund der geringen Tierzahl nicht gemacht werden.

Trandolapril geht in die Muttermilch über.

Für ACE-Inhibitoren sind in den letzten Jahren Fälle eines fetalen Syndroms beschrieben worden, das durch schwere Hypoplasie der Schädelknochen, intrauterine Wachstumsretardierung, Oligohydramnie und neo-

natale Anurie gekennzeichnet ist und zum Tod des Neugeborenen führen kann. Als Ursache wird die hypotensive Wirkung auf den Feten während des 2. und 3. Trimesters der Schwangerschaft angenommen.

Immuntoxikologie

Das antigene Potenzial von Trandolapril wurde in geeigneten Testsystemen bei der Maus und beim Meerschweinchen untersucht. In keinem Falle führte die Verabreichung von Trandolapril zu einer Sensibilisierung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke; Lactose-Monohydrat; Povidon K-Wert 25; Natriumstearylformat; Gelatine; Titandioxid; Erythrosin; Eisen(III)-hydroxid-oxid; Natriumdodecylsulfat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Udrik 0,5 mg Hartkapseln 2 Jahre
Udrik 1 mg und Udrik 2 mg Hartkapseln 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Udrik 0,5 mg

Originalpackung mit 100 Hartkapseln

Udrik 1 mg

Originalpackung mit 100 Hartkapseln

Udrik 2 mg

Originalpackung mit 20 Hartkapseln

Originalpackung mit 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Healthcare GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
Telefon: 0511/6750-2400
Telefax: 0511/6750-3120
E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Udrik 0,5 mg: 38442.00.00

Udrik 1 mg: 38442.02.00

Udrik 2 mg: 38442.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.01.1999/13.01.2010

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt