

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trandolapril Arena 0,5 mg capsule

Trandolapril Arena 1 mg capsule

Trandolapril Arena 2 mg capsule

Trandolapril Arena 4 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține trandolapril 0,5 mg.

Fiecare capsulă conține trandolapril 1 mg.

Fiecare capsulă conține trandolapril 2 mg.

Fiecare capsulă conține trandolapril 4 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 24 mg, fiecare capsulă de 0,5 mg, 1 mg și 2 mg conține Galben amurg(E 110).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Trandolapril Arena 0,5 mg: capsule de mărime “2” cu cap de culoare roșu deschis și corp de culoare galben intens, conținând o pulbere de culoare albă, omogenă.

Trandolapril Arena 1 mg: capsule de mărime “2” cu cap de culoare roșu deschis și corp de culoare portocaliu deschis, conținând o pulbere de culoare albă, omogenă.

Trandolapril Arena 2 mg: capsule de mărime “2” cu cap și corp de culoare roșu deschis, conținând o pulbere de culoare albă, omogenă.

Trandolapril Arena 4 mg: capsule de mărime “2” cu cap și corp de culoare portocaliu, conținând o pulbere de culoare albă, omogenă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune esențială.

Disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic acut, la pacienții stabili din punct de vedere clinic, cu fracție de ejeție  $\leq 35\%$ .

Vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### *Adulți*

##### *Hipertensiune arterială*

La adulții care nu sunt tratați cu medicamente diuretice, care nu prezintă insuficiență cardiacă congestivă și fără insuficiență renală sau hepatică, doza inițială recomandată este de 0,5 mg administrată în priză unică zilnică. Doza de 0,5 mg va determina un răspuns terapeutic doar la un număr mic de pacienți. Doza trebuie dublată în mod progresiv, la intervale de 2 până la 4 săptămâni, în funcție de răspunsul terapeutic individual, până la maxim 4 mg pe zi, administrată în doză unică zilnică.

Doza de întreținere uzuală este cuprinsă între 1 și 2 mg pe zi, administrată în priză unică zilnică. Dacă răspunsul terapeutic este în continuare nesatisfăcător și în cazul administrării dozei de 4 mg trandolapril, trebuie să se ia în considerare terapia asociată cu diuretice și blocante ale canalelor de calciu.

##### *Disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic acut*

După un infarct miocardic acut, tratamentul poate fi inițiat cât mai curând, chiar a treia zi, dacă s-a asigurat tratamentul necesar de stabilizare (stabilizare hemodinamică și abordarea terapeutică a oricărei ischemii reziduale). Doza inițială trebuie să fie mică (vezi pct. 4.4), în special în cazul în care pacientul prezintă valori normale sau mici ale tensiunii arteriale la începerea tratamentului. Doza inițială trebuie să fie de 0,5 mg trandolapril pe zi (în 24 de ore). Doza poate fi crescută progresiv, până la maxim 4 mg pe zi, în priză unică. Această stabilire treptată impusă a dozelor poate fi suspendată temporar, de exemplu în caz de hipotensiune arterială simptomatică.

Tratamentul trebuie inițiat în spital, sub strictă supraveghere medicală, monitorizând în special tensiunea arterială (vezi pct. 4.4).

În caz de hipotensiune arterială, toate tratamentele hipotensive concomitente (de exemplu, medicamentele vasodilatatoare, cum sunt nitrații, diureticele) trebuie să fie evaluate cu atenție și, dacă este posibil, doza acestor medicamente trebuie redusă. Doza de trandolapril trebuie să fie redusă doar dacă aceste măsuri de precauție sunt insuficiente sau nu pot fi luate.

În cazul utilizării anterioare a unui tratament diuretic trebuie luate măsuri speciale de precauție.

Se recomandă, fie întreruperea tratamentului diuretic cu cel puțin 72 de ore înainte de inițierea tratamentului cu trandolapril și/sau inițierea acestuia cu o doză zilnică de 0,5 mg. În acest caz, doza trebuie ajustată în conformitate cu răspunsul terapeutic al pacientului. În cazul în care tratamentul cu diuretice trebuie continuat, este necesară supravegherea medicală a pacientului.

##### *Tratament anterior cu medicamente diuretice*

În cazul pacienților care prezintă risc de stimulare a sistemului renină-angiotensină (de exemplu, pacienții cu depleție de apă și sodiu), medicamentul diuretic trebuie întrerupt cu 2-3 zile înainte de inițierea terapiei cu o doză de 0,5 mg trandolapril, pentru a reduce riscul de hipotensiune arterială simptomatică. Dacă este necesar, tratamentul cu medicamentul diuretic poate fi reluat ulterior.

##### *Insuficiență cardiacă*

La pacienții hipertensivi, care prezintă, de asemenea, insuficiență cardiacă congestivă, cu sau fără insuficiență renală asociată, s-a observat apariția hipotensiunii arteriale simptomatice ca urmare a tratamentului cu inhibitori ai ECA. La acești pacienți, tratamentul trebuie început cu o doză de 0,5 mg trandolapril administrată o dată pe zi, sub supraveghere medicală strictă, în spital.

##### *Insuficiență renală*

La valori ale clearance-ului creatininei cuprinse între 0,2 - 0,5 ml/s (10-30 ml/min), tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 0,5 mg. Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la 1 mg pe zi, în priză unică. La valori ale clearance-ului creatininei sub 0,2 ml/s (10 ml/min) și la pacienții care efectuează ședințe de

hemodializă doza recomandată este de 0,5 mg pe zi, în priză unică. La acești pacienți este necesară monitorizarea regulată a concentrației plasmatică a potasiului și a creatininei.

#### *Hipertensiune arterială renovasculară*

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 0,5 mg. Această doză trebuie ajustată în funcție de valoarea tensiunii arteriale rezultate ca urmare a tratamentului.

#### *Ajustarea dozelor în insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, o scădere a clearance-ului metabolic al medicamentului trandolapril și al metabolitului său activ trandolaprilat, determină o creștere semnificativă a concentrației plasmatică de trandolapril și într-o măsură mai mică, o creștere a concentrației plasmatică de trandolaprilat. Ca urmare, tratamentul cu trandolapril trebuie inițiat cu o doză de 0,5 mg o dată pe zi, sub strictă supraveghere medicală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece experiența utilizării la această grupă de vârstă este insuficientă.

#### *Vârstnici*

De regulă, nu este necesară reducerea dozei. Studiile farmacocinetice desfășurate la pacienții hipertensivi cu vârsta peste 65 de ani, care prezintă o funcție renală normală pentru vârsta lor, indică faptul că ajustarea dozei nu este necesară. Deoarece unii pacienții vârstnici pot fi, totuși, deosebit de sensibili la inhibitorii ECA, se recomandă administrarea inițială a unor doze mici și monitorizarea tensiunii arteriale și a funcției renale.

Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții vârstnici cărora li se administrează concomitent medicamente diuretice sau care prezintă insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență renală sau insuficiență hepatică. La acești pacienți doza trebuie ajustată în funcție de valoarea tensiunii arteriale rezultate ca urmare a tratamentului.

#### Mod de administrare

Trandolapril poate fi administrat înainte, în timpul sau după masă.

Vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

### **4.3 Contraindicații**

- Administrarea concomitentă a Trandolapril Arena cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Hipersensibilitate cunoscută la trandolapril, alți inhibitori ai ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.
- Antecedente de edem angioneurotic (de exemplu, edem Quincke) asociat unui tratament anterior cu inhibitori ai ECA
- Edem angioneurotic ereditar sau idiopatic. Trimestrul doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin

administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### *Riscul de hipotensiune arterială și/sau insuficiență renală*

La pacienții cu hipertensiune arterială și care nu prezintă complicații, în cazuri rare s-a observat o hipotensiune arterială simptomatică după administrarea primei doze sau după creșterea dozelor. Activarea marcată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron apare în anumite condiții, în special în caz de depleție severă de lichide și sodiu (regim alimentar hiposodat, tratament diuretic prelungit, dializă, diaree sau vărsături), stenoză a arterei renale, insuficiență cardiacă și ciroză hepatică însoțită de edeme și/sau ascită. Supresia sistemului renină-angiotensină-aldosteron produsă de inhibitorii ECA poate determina hipotensiune arterială severă și/sau insuficiență renală funcțională, mai ales la administrarea primei doze, în cazul creșterii dozei și în decursul primelor două săptămâni de tratament. Hipotensiunea arterială severă poate determina lipotimie și/sau leziuni ischemice la nivelul organelor cu tulburări arteriale (de exemplu infarct miocardic acut, accident vascular cerebral ischemic).

La pacienții cu astfel de riscuri, inclusiv la cei cu angină pectorală sau tulburări cerebrovasculare, tratamentul cu trandolapril trebuie început cu doze mici, sub strictă supraveghere medicală, și cu ajustarea atentă a dozei. În cazul unui tratament diuretic anterior, se recomandă întreruperea acestuia cu cel puțin 72 de ore înainte de inițierea tratamentului cu trandolapril, precum și o doză inițială zilnică de 0,5 mg trandolapril (vezi pct. 4.5).

Depleția de lichide și sare trebuie corectată înainte de inițierea tratamentului cu trandolapril.

Dacă pacientul dezvoltă în timpul tratamentului hipotensiune arterială sau insuficiență renală, poate fi necesară reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu trandolapril și/sau diuretice.

Apariția unei hipotensiunii arteriale după administrarea dozei inițiale nu exclude tratamentul ulterior cu trandolapril, cu condiția ca doza să fie ajustată cu atenție.

Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă de soluție salină izotonă. În cazul în care pacientul prezintă bradicardie asociată, poate fi necesară administrarea intravenoasă de atropină.

#### *Pacienții cu hipertensiune arterială renovasculară*

Tratamentul hipertensiunii arteriale renovasculare constă în revascularizare.

Cu toate acestea, inhibitorii ECA pot fi administrați până la efectuarea revascularizării sau dacă o astfel de procedură nu trebuie efectuată. Riscul de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală este crescut în cazul în care pacienții care prezentau anterior stenoză unilaterală sau bilaterală a arterei renale sunt tratați cu un inhibitor al ECA. Diureticele pot amplifica acest risc. Pierderea funcției renale poate să apară și numai la modificări mici ale creatininemiei, chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat în spital sub strictă supraveghere medicală, cu doze mici și o atență ajustare a dozei. Tratamentul diuretic trebuie întrerupt, iar funcția renală și concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizate pe parcursul primelor săptămâni de tratament.

#### *Evaluarea funcției renale*

Evaluarea pacientului trebuie să includă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului. Dacă insuficiența renală este prezentă înainte de tratament sau dacă sunt administrate doze relativ mari poate să apară proteinurie.

### *Pacienții cu insuficiență renală*

În caz de insuficiență renală, dacă clearance-ul creatininei este  $\leq 0,5$  ml/s ( $\leq 30$  ml/min), doza trebuie redusă (vezi pct. 4.2). La pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca funcția renală și concentrația plasmatică a potasiului să fie monitorizate îndeaproape în primele săptămâni de tratament precum și, ulterior, după caz. În cazul administrării concomitente de trandolapril cu diuretice, unii pacienții hipertensivi, care nu au fost diagnosticați anterior cu boli renale, pot prezenta creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale ureei și ale creatininei. Poate să apară proteinurie.

La pacienții cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă congestivă sau stenoză unilaterală ori bilaterală a arterei renale, cu un singur rinichi, precum și după transplant renal, există riscul de disfuncție renală. Dacă se observă din timp, această disfuncție renală este reversibilă după întreruperea tratamentului.

### *Transplantul renal*

Nu există experiență privind administrarea de trandolapril la pacienții la care s-a efectuat recent un transplant renal. Ca urmare, la acești pacienți nu se recomandă tratamentul cu trandolapril.

### *Pacienții cu disfuncție hepatică*

Deoarece trandolaprilul este un promedicament metabolizat la forma sa activă la nivelul ficatului, la pacienții cu disfuncție hepatică trebuie luate măsuri deosebite de precauție și trebuie efectuată monitorizare strictă.

### *Insuficiența hepatică*

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic sau hepatită și progresează rapid la necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este înțeles. Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care dezvoltă icter sau o creștere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice trebuie să întrerupă tratamentul cu inhibitorul ECA și să fie urmăriți în mod adecvat din punct de vedere medical.

### *Edemul angioneurotic*

La pacienții tratați cu un inhibitor al ECA, incluzând trandolapril, au fost raportate cazuri de edem la nivelul feței, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui, precum și la nivelul extremităților. Edemul angioneurotic poate să apară, în special, în primele săptămâni de tratament. Uneori poate să apară numai după un tratament prelungit cu un inhibitor al ECA.

În astfel de cazuri, tratamentul cu trandolapril trebuie întrerupt, iar pacientul trebuie monitorizat până la dispariția edemului. În cazul în care edemul este localizat doar la nivelul feței, acesta dispare de obicei fără tratament, cu toate că medicamentele antihistaminice au fost utile pentru ameliorarea simptomelor.

Asocierea edemului facial cu cel laringian poate pune viața în pericol. Edemul limbii, glotei sau laringelui poate determina obstrucție respiratorie. În acest caz trebuie să se administreze subcutanat rapid adrenalina 0,1% (0,3-0,5 ml) și, de asemenea, trebuie luate și alte măsuri terapeutice, după caz.

După apariția unei astfel de reacții, tratamentul cu un inhibitor al ECA nu trebuie reluat. În cazul în care sunt tratați cu un inhibitor al ECA, pacienții cu antecedente de edem Quincke, care nu a apărut în asociere cu tratamentul cu inhibitor al ECA, prezintă un risc mai mare de declanșare a unui nou edem Quincke (vezi pct. 4.3).

S-a demonstrat că inhibitorii ECA determină mai frecvent apariția edemului angioneurotic la pacienții din rasa neagră, comparativ cu restul populației.

Foarte rar, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA s-au raportat cazuri de edem angioneurotic intestinal. Acești pacienți prezintă durere abdominală (însoțită sau nu de greață sau vărsături); în unele cazuri nu a existat edem angioneurotic facial anterior iar valorile esterazei C1 au fost normale. Edemul angioneurotic a fost diagnosticat cu ajutorul unor proceduri, incluzând tomografie computerizată abdominală, ecografie sau prin intervenție chirurgicală; simptomele au fost tratate după oprirea tratamentului cu inhibitor al ECA. Edemul angioneurotic intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care prezintă dureri abdominale (vezi pct. 4.8).

### *Diferențele etnice*

Similar altor inhibitori ai ECA, trandolaprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții aparținând rasei negre, comparativ cu pacienții aparținând altor rase. Este posibil ca acest lucru să fie determinat de o incidență mai mare a concentrațiilor plasmaticice mici ale reninei la populația hipertensivă de rasă neagră.

### *Tusea*

În timpul tratamentului cu un inhibitor al ECA, poate să apară o tuse uscată și neproductivă, care dispare după întreruperea tratamentului. Dacă tratamentul cu un inhibitor al ECA este considerat esențial, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului.

Tusea indusă de inhibitorii ECA trebuie considerată ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

### *Hiperkaliemia*

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, incluzând trandolapril, s-au observat creșteri ale concentrației plasmaticice a potasiului. Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei includ insuficiența renală, agravarea tulburărilor renale, vârsta (> 70 ani), diabetul zaharat, tulburările asociate, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și administrarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), a suplimentelor de potasiu, substituenților de sare care conțin potasiu sau utilizarea altor medicamente asociate cu creșterea concentrației plasmaticice a potasiului (de exemplu, heparina). Utilizarea unor suplimente de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate determina o creștere semnificativă a concentrației plasmaticice a potasiului. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Dacă utilizarea concomitentă de trandolapril cu oricare dintre substanțele menționate mai sus este considerată necesară, acestea trebuie utilizate cu precauție și sub o monitorizare frecventă a concentrației plasmaticice a potasiului (vezi pct. 4.5).

### *Chirurgia/anestezia*

La pacienții la care se efectuează intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente potențial hipotensive, inhibitorii ECA pot determina o posibilă hipotensiune arterială severă, care poate fi corectată cu ajutorul înlocuitorilor de plasma. Terapia de substituție volemică trebuie administrată cu grijă, dacă nu este posibil să se întrerupă tratamentul cu inhibitori ai ECA.

### *Stenoza aortică / cardiomiopatia hipertrofică*

Inhibitorii ECA trebuie să fie utilizați cu mare prudență la pacienții cu stenoză aortică sau obstrucție a fluxului de ejecție din ventriculul stâng.

### *Neutropenia/agranulocitoza*

După tratamentul cu doze mari de inhibitori ai ECA și/sau la pacienții cu insuficiență renală, în special asociată cu boli ale țesutului conjunctiv (de exemplu, lupusul eritematos diseminat și sclerodermie) precum și în cazul tratamentului cu medicamente imunosupresoare cu risc potențial de leucopenie, au fost observate cazuri foarte rare de neutropenie/agranulocitoză. Neutropenia este reversibilă după întreruperea tratamentului cu inhibitori ai ECA. Cea mai bună prevenție este de a respecta cu strictețe doza recomandată. Dacă la acest grup de pacienți cu risc, tratamentul cu un inhibitor al ECA este considerat absolut necesar, raportul risc/beneficiu trebuie evaluat cu atenție. La pacienții cu boli vasculare de colagen (de exemplu, lupusul eritematos și sclerodermie), mai ales asociate cu insuficiență renală și sub tratament concomitent, în special cu corticosteroizi și antimetaboliți sau sub tratament cu alopurinol sau procainamidă, trebuie efectuată monitorizarea regulată a leucocitelor și proteinuriei.

### *Proteinuria*

Proteinuria poate să apară în special la pacienții cu insuficiență renală preexistentă sau în cazul administrării de doze relativ mari de inhibitori ai ECA. La pacienții cu proteinurie relevantă din punct de vedere clinic (mai mult de 1 g/zi), trandolaprilul trebuie administrat numai după o evaluare critică a raportului risc/beneficiu al acestui tratament.

#### *Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării cu venin de himenoptere*

În cazuri rare, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul desensibilizării cu venin de himenoptere au prezentat reacții anafilactoide care pun viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA, înainte de fiecare ședință de desensibilizare.

#### *Reacții anafilactoide în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL)*

În cazuri rare, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL), efectuate cu dextran sulfat, au prezentat reacții anafilactoide care pun viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA, înainte de fiecare afereză.

#### *Pacienții care efectuează ședințe de hemodializă*

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, în cadrul cărora se utilizează membrane cu flux mare (de exemplu, AN 69®), tratați concomitent cu un inhibitor al ECA, au fost raportate reacții anafilactoide. La acești pacienți, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

#### *Pacienții cu diabet zaharat*

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu medicamente antidiabetice orale sau cu insulină, glicemia trebuie monitorizată strict în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

#### *Sarcină*

Tratamentul cu inhibitori ai ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientelor care planifică o sarcină trebuie să li se schimbe tratamentul cu un tratament antihipertensiv alternativ, care prezintă un profil de siguranță cunoscut pentru utilizare în timpul sarcinii. Atunci când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiat un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### *Interacțiuni*

Acest medicament NU ESTE RECOMANDAT, ÎN GENERAL, în asociere cu diuretice care economisesc potasiu, săruri de potasiu și litiu (vezi pct. 4.5).

#### *Conține lactoză*

Pacienții cu intoleranță ereditară la galactoză, o formă particulară de deficit ereditar de lactază (deficit de lactază Lapp) sau cu malabsorbție la glucoză/galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Trandolapril Arena (capsulele de 0,5 mg, 1 mg și 2 mg) conține galben amurg (E 110). Acesta poate provoca reacții alergice chiar întârziate.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

#### ***Asocieri nerecomandate (vezi pct. 4.4)***

***Potasiu sau diuretice care economisesc potasiu:*** amilorid, canrenoat de potasiu, spironolactonă, triamteren, săruri de potasiu:

Administrarea concomitentă cu potasiu sau cu diuretice care economisesc potasiul crește riscul de hiperkaliemie, în special în caz de insuficiență renală. În cazul în care această asociere este considerată necesară, este esențială monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

#### ***Litiu***

Concentrație plasmatică crescută a litiului, posibil până la valori toxice (excreție renală scăzută a litiului).

Administrarea concomitentă a trandolaprilului cu litiu nu este recomandată, dar în cazul în care această asociere se dovedește necesară, trebuie să se realizeze o monitorizare atentă a concentrației plasmatice a litiului.

### ***Asocieri care necesită precauții pentru utilizare***

#### *Diureticele tiazidice și de ansă*

După tratamentul inițial cu un inhibitor al ECA, pacienții tratați cu diuretice, în special pacienții care au început recent această terapie sau pacienții cu depleție volemică și/sau de sare, pot dezvolta o scădere marcată a tensiunii arteriale și/sau insuficiență pre-renală. Riscul de apariție a episoadelor hipotensive poate fi diminuat prin întreruperea tratamentului cu diuretice, prin creșterea aportului de sare în prealabil și prin inițierea tratamentului cu doze mici de inhibitor al ECA. Creșterea ulterioară a dozelor trebuie efectuată cu precauție. Trandolaprilul poate atenua pierderea de potasiu determinată de diureticele tiazidice și de ansă

#### *Medicamentele antihipertensive*

Asocierea de trandolapril și alte antihipertensive poate potența răspunsul terapeutic la inhibitorii ECA.

#### *Medicamentele antipsihotice*

La administrarea concomitentă poate să apară hipotensiune arterială posturală.

#### *Alopurinol, procainamidă, medicamente citostatice sau imunosupresoare, corticosteroizi cu acțiune sistemică*

La administrarea concomitentă cu inhibitorii ai ECA, acestea pot crește riscul de leucopenie.

#### *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), incluzând acid acetilsalicilic în doze $\geq 3$ g pe zi*

Când inhibitorii ECA sunt administrați simultan cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii, inhibitorii de COX-2 și AINS ne-selective), poate să apară o scădere a efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii concentrației plasmatice a potasiului, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și funcția renală trebuie monitorizată după inițierea tratamentului concomitent, iar ulterior în mod regulat.

#### *Medicamente antidiabetice (insulină, antidiabetice sulfamidice)*

Deși studiile clinice nu indică un risc crescut de hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat tratați concomitent cu insulină sau antidiabetice orale și un inhibitor al ECA, au fost raportate cazuri de hipoglicemii la astfel de pacienți. Ca urmare, la pacienții cu diabet zaharat glicemia trebuie monitorizată strict, în special la debutul tratamentului cu un inhibitor al ECA sau la creșterea dozei.

#### *Medicamente antiacide*

Administrarea concomitentă poate determina o reducere a absorbției inhibitorilor ECA. Ca urmare, trebuie să treacă cel puțin două ore între administrarea de trandolapril și utilizarea medicamentelor antiacide.

#### *Utilizarea în cadrul ședințelor de hemodializă a membranelor de poliacrilonitril cu flux mare*

La pacienții tratați cu inhibitorii ai ECA care efectuează ședințe de hemodializă, în cadrul cărora se utilizează membrane de poliacrilonitril cu flux mare, au fost raportate reacții anafilactoide. Similar altor antihipertensive cu structură chimică înrudită, la pacienții cu insuficiență renală care efectuează ședințe de dializă tratați cu inhibitorii ai ECA această asociere trebuie evitată.

#### *Lipsa de interacțiuni cu alte medicamente*

În studiile clinice desfășurate la voluntari sănătoși, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice atunci când trandolaprilul a fost asociat cu digoxină, furosemidă, nifedipină, glibenclamidă, propranolol sau cimetidină. Acțiunea anticoagulantă a warfarinei nu a fost modificată după administrarea concomitentă cu trandolapril.

La administrarea concomitentă de trandolapril cu medicamente trombolitice, acid acetilsalicilic, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, nitrați, anticoagulante, diuretice sau digoxină nu s-au observat interacțiuni clinice la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic acut.



## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Nu se recomandă administrarea de inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea de inhibitori ai ECA este contraindicată în timpul trimestrelor 2 și 3 de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Nu există dovezi epidemiologice concludente referitoare la riscul de teratogenitate consecutiv expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină; cu toate acestea, o creștere mică a acestui risc nu poate fi exclusă. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacienților care planifică o sarcină trebuie să li se schimbe tratamentul cu un tratament antihipertensiv alternativ, care prezintă un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Atunci când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiat un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu un inhibitor al ECA în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi, de asemenea, pct. 5.3 "Date preclinice de siguranță"). În cazul în care expunerea la un inhibitor al ECA s-a produs în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, se recomandă evaluarea ecografică a funcției renale și a craniului. Copiii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați atent în ceea ce privește hipotensiunea arterială (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

### Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea trandolaprilului în timpul alăptării, acesta nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative, cu profil de siguranță mai bine stabilit pentru utilizare în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Datorită variabilității interindividuale a reacțiilor la administrarea unui inhibitor al ECA, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi redusă.

Trandolaprilul poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje într-un grad mic sau moderat, în special la începutul tratamentului, după creșteri ale dozei sau în timpul utilizării concomitente de alcool etilic.

## 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ) Frecvente ( $\geq 1/100$ și $<1/10$ ) Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $<1/100$ ) Rare ( $\geq 1/10000$ și $<1/1000$ ) Foarte rare ( $<1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)	
<b>Investigații diagnostice</b> Frecvență necunoscută	Creșterea uremiei și creatininemiei, trombocitopenie, creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (incluzând ASAT și ALAT).
<b>Tulburări cardiace</b> Mai puțin frecvente ( $> 1/1000$ și $<1/100$ )	Palpitații
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b> Cu frecvență necunoscută	Agranulocitoză, leucopenie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee, amețeli

Frecvente (> 1/100 și <1/10)	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> Frecvente (> 1/100 și <1/10) Rare - foarte rare (<1/1000) Cu frecvență necunoscută	Tuse Iritație a gâtului, rinoree Dispnee, bronșită
<b>Tulburări gastro-intestinale</b> Mai puțin frecvente (> 1/1000 și <1/100) Rare - foarte rare (<1/1000) Cu frecvență necunoscută	Greață Vărsături, dureri abdominale, diaree, constipație severă, dispepsie Xerostomie, pancreatită
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b> Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală funcțională, proteinurie
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b> Mai puțin frecvente (> 1/1000 și <1/100) Rare - foarte rare (<1/1000) Cu frecvență necunoscută	Prurit, erupție cutanată tranzitorie Edem angioneurotic, transpirație, urticarie Alopecie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> Rare - foarte rare (<1/1000)	Mialgie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b> Cu frecvență necunoscută	Hiperkaliemie
<b>Tulburări vasculare</b> Frecvente - foarte frecvente (> 1/100) Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială Accident vascular cerebral ischemic, sincopă
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> Frecvente (> 1/100 și <1/10) Mai puțin frecvente (> 1/1000 și <1/100) Rare - foarte rare (<1/1000) Cu frecvență necunoscută	Astenie Stare generală de rău Bufeuri Febră
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b> Cu frecvență necunoscută	Reacții alergice, incluzând prurit și erupție cutanată tranzitorie
<b>Tulburări psihice</b> Rare - foarte rare (<1/1000)	Nervozitate, dificultăți la adormire, somnolență

Reacții adverse raportate pentru clasa de inhibitori ai ECA (frecvența nu este specificată):

#### *Investigații diagnostice*

Scăderea valorilor hemoglobinei și hematocritului. La unii pacienți cu deficit congenital de G-6 PDH (glucozo-6-fosfatdehidrogenază), în timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA au fost raportate concentrații plasmatiche crescute ale bilirubinei și anemie hemolitică. În timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA au fost raportate, ocazional, creșteri ale valorilor titrului ANA (anticorpi antinucleari).

#### *Tulburări cardiace*

Angină pectorală, infarct miocardic, bloc atrioventricular, bradicardie, stop cardiac, tahicardie

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Pancitopenie

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Sinuzită, rinită, glosită, bronhospasm

#### *Tulburări gastro-intestinale:*

Ileus

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, erupție asemănătoare psoriazisului și alopecie

#### *Tulburări vasculare*

Hemoragie cerebrală, ischemie tranzitorie

#### *Tulburări hepatobiliare*

Icter colestatic, hepatită

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 32 mg trandolapril (administrată în doză unică la voluntari sănătoși), respectiv 16 mg trandolapril (administrată în doze repetate la pacienți hipertensivi). Simptomele supradozajului sunt hipotensiune arterială severă, șoc, obnubilare, bradicardie, dezechilibru electrolic și insuficiență renală.

### Tratament

În caz de supradozaj pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, de preferință într-o unitate de terapie intensivă. Concentrațiile plasmatice ale electroliților și ale creatininei trebuie determinate în mod frecvent. Măsurile terapeutice depind de severitatea simptomelor. În caz de ingestie recentă, trebuie luat în considerare lavajul gastric. În caz de hipotensiune arterială simptomatică pacientul trebuie așezat în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate. Hipotensiunea arterială severă poate fi corectată prin administrarea unei soluții saline izotone sau a altor înlocuitori de plasmă. Tratamentul cu angiotensină II poate fi luat în considerare în cadrul unui centru medical.

Trandolaprilatul poate fi eliminat din organism prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), codul ATC: C09AA10.

Trandolaprilul este un promedicament, care este hidrolizat rapid și nespecific la metabolitul activ potent, cu acțiune de lungă durată, trandolaprilat (cei alți metaboliți sunt inactivi) și acționează ca un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor al ECA) fără grupare sulfhidril, cu administrare orală. În plus față de inhibarea la nivel plasmatic a ECA, s-a demonstrat experimental faptul că trandolaprilul inhibă ECA și la nivel tisular (în special de la nivel vascular, cardiac și suprarenal). Importanța clinică a inhibării ECA la nivel tisular nu a fost stabilită la om.

Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o peptidil-dipeptidază care catalizează transformarea angiotensinei I în angiotensină II, cu proprietăți vasoconstrictoare, precum și metabolizarea bradikininei în fragmente inactive.

Concentrațiile mici de trandolapril induc un efect inhibitor puternic asupra ECA, care determină reducerea producerii de angiotensină II, scăderea secreției de aldosteron și creșterea activității plasmatice a reninei prin inhibarea reglării feedback negative.

Trandolaprilul modulează astfel sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care are un rol important în reglarea volumului sanguin și a tensiunii arteriale.

Alte mecanisme de acțiune care pot fi importante pentru activitatea vasodilatatoare a inhibitorilor ECA includ inhibarea degradării bradikininei, eliberarea de prostaglandine și reducerea acțiunii în sistemul nervos simpatic.

La om, aceste proprietăți ale trandolaprilului pot explica rezultatele obținute în regresia hipertrofiei cardiace, cu îmbunătățirea funcției diastolice, și îmbunătățirea complianței vasculare. În plus, la animale s-a constatat regresia hipertrofiei vasculare.

Scăderea rezistenței periferice indusă de trandolapril nu este însoțită nici de retenție de lichide sau de sodiu, nici de tahicardie.

La pacienții hipertensivi, trandolaprilul determină scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Efectul antihipertensiv al trandolaprilului este independent de concentrația plasmatică a reninei.

La om, efectul antihipertensiv al trandolaprilului este evident la o oră după administrare și se menține cel puțin 24 ore, ceea ce permite administrarea unei doze unice zilnice. Trandolaprilul nu influențează ritmul circadian (de 24 de ore) al tensiunii arteriale.

Efectul antihipertensiv se menține în tratamentul de lungă durată, fără dezvoltarea toleranței. Nu există efect de rebound după întreruperea tratamentului. Tratamentul cu trandolapril are un punctaj mai mare la evaluarea calității vieții.

Asocierea cu un diuretic sau cu un blocant al canalelor de calciu poate potența efectul antihipertensiv al trandolaprilului.

Un studiu multicentric, controlat cu placebo, a fost efectuat la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic acut. Un număr total de 1749 de pacienți au fost randomizați fie în grupul la care s-a administrat placebo, fie în grupul la care s-a administrat trandolapril, începând cu ziua a 3-a după infarctul miocardic acut și au fost urmăriți pe o perioadă de cel puțin 24 de luni.

Tratamentul cu trandolapril a determinat reducerea cu 22% a mortalității totale, cu 25% a mortalității cardiovasculare, cu 24% a riscului de moarte subită, cu 29% a incidenței insuficienței cardiace severe sau rezistente și cu 14% a infarctului miocardic recurent.

Pacienții tratați cu trandolapril au prezentat, în mod semnificativ, mai puține simptome clinice de insuficiență cardiacă, edeme periferice, dispnee, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă și oboseală, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

Trandolaprilul este absorbit rapid după administrarea orală. Cantitatea absorbită este echivalentă cu 40 - 60% din doza administrată și nu este influențată de consumul de alimente. Aproximativ 36% din cantitatea absorbită este transformată în trandolaprilat. Biodisponibilitatea trandolaprilatului, după administrarea pe cale orală de trandolapril, este de aproximativ 13%.

### *Distribuție*

Concentrația plasmatică maximă a trandolaprilului este atinsă la aproximativ 30 minute după administrare. Trandolaprilul este eliminat rapid din plasmă, cu un timp de înjumătățire plasmatică de mai mic de o oră.

### *Metabolizare*

Trandolaprilul este metabolizat prin hidroliză la metabolitul său activ, trandolaprilat, un inhibitor specific al ECA (enzima de conversie a angiotensinei). Cantitatea de trandolaprilat formată nu este influențată de ingestia de alimente. Concentrația plasmatică maximă a trandolaprilatului este atinsă după 4 până la 6 ore de la administrare.

În plasmă, mai mult de 80% din trandolaprilat se leagă de proteinele plasmatiche. Legarea de proteinele plasmatiche este saturabilă, cu o afinitate mare pentru enzima de conversie. De asemenea, trandolaprilatul se leagă nesaturabil de albumină.

După administrarea repetată de doze unice zilnice de trandolapril, starea de echilibru se atinge în medie după 4 zile de la începerea tratamentului, atât la voluntarii sănătoși cât și la pacienții hipertensivi tineri sau vârstnici, precum și la pacienții cu insuficiență cardiacă. Timpul de înjumătățire plasmatică efectiv al trandolaprilatului este cuprins între 16 și 24 ore.

### *Excreție*

Aproximativ 10-15% din doza administrată este excretată în urină sub formă de trandolaprilat nemodificat. După administrarea orală a medicamentului marcat radioactiv, 33% din radioactivitate a fost regăsită în urină și 66% în materiile fecale.

### *Insuficiență renală*

Clearance-ul renal al trandolaprilatului (aproximativ 70 ml/min) este proporțional cu clearance-ul creatininei.

Concentrația plasmatică a trandolaprilatului este semnificativ mai mare la pacienții cu clearance al creatininei  $\leq 30$  ml/min și la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă. La acești pacienți se recomandă ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2).

După administrarea de doze repetate la pacienții cu insuficiență renală cronică, starea de echilibru este atinsă, de asemenea, după aproximativ 4 zile, în funcție de gradul insuficienței renale.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile nonclinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate a fi suficient de mari comparativ cu expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au indicat o afectare a dezvoltării renale la șobolanii tineri la doze de cel puțin 10 mg/kg și zi, cu creșterea incidenței dilatării pelvisului renal, dar dezvoltarea normală a puilor nu a fost influențată.

Trandolaprilul nu a prezentat efecte mutagene sau carcinogene.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### *Conținutul capsulei*

Dimeticonă

Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)

Lactoză monohidrat

Amidon pregelatinizat (vegetal)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

#### Capsula de 0,5 mg

Dioxid de titan (E171)

Eritrozină (E127)

Galben amurg (E110)

Galben de chinolină (E104)

Gelatină

#### Capsula de 1 mg

Dioxid de titan (E171)

Eritrozină (E127)

Galben amurg (E110)

Gelatină

#### Capsula de 2 mg

Dioxid de titan (E171)

Eritrozină (E127)

Galben amurg (E110)

Gelatină

#### Capsula de 4 mg

Dioxid de titan (E171)

Eritrozină (E127)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Gelatină

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperatură sub 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC/PE/PVDC alb opac și folie de aluminiu câte 10 capsule.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Arena Group S.A.  
Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31,  
Sector 2, București, cod 024022,  
România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12568/2019/01

12569/2019/01

12570/2019/01

12571/2019/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.