

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gopten 2,0, 2 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 2 mg trandolaprylu (*Trandolaprilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Pokrywa i trzon kapsułki są czerwone.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Łagodne lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze.
- Zaburzenia czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego.
- Objawowa niewydolność serca.

Wykazano, że trandolapryl zwiększa przeżywalność po zawale mięśnia sercowego u pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$), z objawami niewydolności serca lub bez takich objawów i (lub) z resztkowym niedokrwieniem lub bez takiego niedokrwienia.

Długotrwałe leczenie trandolaprylem istotnie zmniejsza ogólną śmiertelność spowodowaną chorobami układu sercowo-naczyniowego. Znacznie zmniejsza ryzyko nagłego zgonu oraz ciężkiej lub odpornej na leczenie niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Nadciśnienie tętnicze

U dorosłych nie przyjmujących leków moczopędnych, bez zastoinowej niewydolności serca oraz bez niewydolności nerek lub wątroby, zalecana dawka początkowa wynosi od 0,5 mg do 2 mg trandolaprylu raz na dobę. Odpowiedź terapeutyczną na dawkę 0,5 mg obserwuje się jedynie u niewielkiej liczby pacjentów. U pacjentów rasy czarnej dawka początkowa wynosi zazwyczaj 2 mg. Dawkę należy stopniowo podwajać, co jeden do czterech tygodni, uwzględniając reakcję pacjenta na produkt, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki wynoszącej od 4 mg/dobę do 8 mg/dobę.

Dawka podtrzymująca wynosi zazwyczaj od 1 mg do 4 mg raz na dobę. Jeśli reakcja pacjenta na dawkę od 4 mg do 8 mg trandolaprylu na dobę jest niezadowolająca, należy rozważyć podawanie

produktu w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i (lub) antagonistami wapnia (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5, 5.1).

Zaburzenia czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego

Podawanie trandolaprylu można rozpocząć już trzeciego dnia po zawale mięśnia sercowego, podając jednorazowo dawkę od 0,5 mg do 1 mg raz na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać do maksymalnie 4 mg raz na dobę. W zależności od reakcji pacjenta na produkt (występowanie objawowego niedociśnienia) można czasowo zaprzestać zwiększania dawki.

W przypadku niedociśnienia należy, jeśli to możliwe, zmniejszyć dawki podawanych jednocześnie leków rozszerzających naczynia krwionośne (w tym azotanów) i leków moczopędnych.

Dawkę trandolaprylu można zmniejszyć tylko wtedy, gdy opisane powyżej postępowanie okazało się nieskuteczne lub nie może być zastosowane.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania.

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek i wątroby nie ma konieczności zmniejszania dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku leczonych równocześnie diuretykami, z zastoinową niewydolnością serca lub niewydolnością nerek lub wątroby. Dawkę należy odpowiednio dobrać w zależności od wartości ciśnienia tętniczego i konieczności jego farmakologicznej kontroli.

Pacjenci stosujący leki moczopędne

U pacjentów z zagrożeniem pobudzenia układu renina-angiotensyna (np. u pacjentów odwodnionych i z niedoborem sodu), na 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania trandolaprylu w dawce 0,5 mg należy odstawić lek moczopędny, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo objawowego niedociśnienia. W razie konieczności można później wznowić podawanie leku moczopędnego.

Niewydolność serca

U pacjentów z występującym jednocześnie nadciśnieniem i zastoinową niewydolnością serca, ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez, po leczeniu inhibitorami konwertazy angiotensyny obserwowano objawowe niedociśnienie. U pacjentów tych leczenie należy rozpocząć od podawania trandolaprylu w dawce 0,5 mg do 1 mg raz na dobę, pod ścisłą kontrolą lekarza.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 70 ml/min zaleca się stosowanie zalecanych dawek dla dorosłych i osób w podeszłym wieku.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min zaleca się podawanie zmniejszonej dawki początkowej trandolaprylu (tzn. dawka początkowa 0,5 mg), a następnie stopniowe zwiększanie dawki aż do osiągnięcia pożądanej skuteczności. U tych pacjentów leczenie należy prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarza.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min nie ma konieczności zmniejszenia dawki początkowej.

Pacjenci dializowani

Nie wiadomo na pewno, czy trandolapryl lub trandolaprylat są usuwane podczas dializy. Można przypuszczać, że w czasie dializy trandolaprylat zostanie usunięty z krwiobiegu, co może spowodować utratę farmakologicznej kontroli ciśnienia tętniczego. Dlatego u pacjentów dializowanych należy dokładnie monitorować ciśnienie tętnicze i w razie potrzeby odpowiednio dobrać dawkę trandolaprylu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, zmniejszenie klirensu metabolicznego trandolaprylu (związku macierzystego) i trandolaprylatu (czynnego metabolitu) powoduje duże zwiększenie stężenia trandolaprylu w osoczu oraz w mniejszym stopniu – zwiększenie stężenia trandolaprylatu. Podawanie trandolaprylu należy zatem rozpocząć od dawki 0,5 mg raz na dobę pod ścisłą kontrolą lekarską.

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Gopten 2,0 u dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inny inhibitor konwertazy angiotensyny.
- Obrzęk naczynioruchowy po podaniu inhibitora konwertazy angiotensyny w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Trandolaprylu nie należy stosować u pacjentów ze zwężeniem tętnicy głównej lub zwężeniem drogi odpływu.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne i o możliwym związku z anafilaksją

Odczulanie

U pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny i jednocześnie poddawanych leczeniu odczulającemu na jady zwierzęce (np. owadów) mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne (w niektórych przypadkach zagrażające życiu). Przed rozpoczęciem leczenia odczulającego należy rozważyć tymczasowe odstawienie leku zawierającego inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE).

Aferеза lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny i jednocześnie poddawanych aferезе lipoprotein o małej gęstości obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Trandolapryl jest prolekiem metabolizowanym w wątrobie do czynnego metabolitu. U pacjentów z niewydolnością wątroby należy zachować szczególną ostrożność. Pacjenci powinni pozostawać pod stałą kontrolą lekarską.

Objawowe niedociśnienie

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym w rzadkich przypadkach obserwowano objawowe niedociśnienie po podaniu dawki początkowej trandolaprylu oraz podczas zwiększania dawki produktu. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego działania zwiększa się u pacjentów z hipowolemią oraz niedoborem sodu w wyniku długotrwałego stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializy oraz biegunki lub wymiotów. U tych pacjentów przed rozpoczęciem leczenia trandolaprylem należy odstawić leki moczopędne oraz uzupełnić objętość płynów i (lub) niedobór sodu.

Podobne środki ostrożności należy zastosować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent mózgowo-naczyniowy.

Agranulocytoza i działanie hamujące czynność szpiku kostnego

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano agranulocytozę i działanie hamujące czynność szpiku kostnego. Ryzyko wystąpienia neutropenii zależy od dawki i typu zastosowanego inhibitora ACE oraz stanu klinicznego pacjenta. Występują one częściej u pacjentów z niewydolnością nerek, zwłaszcza ze współistniejącymi kolagenozami. U pacjentów z kolagenozami (np. toczeniem rumieniowatym i twardziną układową), zwłaszcza z towarzyszącą im niewydolnością nerek oraz w przypadku jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów i antymetabolitów, należy regularnie kontrolować liczbę białych krwinek i stężenie białka w moczu. Neutropenia jest odwracalna po odstawieniu inhibitora ACE.

Obrzęk naczynioruchowy

Trandolapryl może powodować obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, języka, głośni i (lub) krtani. Wykazano, że obrzęk naczynioruchowy w wyniku stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny występuje częściej u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras.

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) może być większe u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) (patrz punkt 4.5).

Informowano również o występowaniu obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny. Należy to brać pod uwagę u pacjentów leczonych trandolaprylem zgłaszających się z bólem brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez).

U pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy należy natychmiast przerwać leczenie i monitorować stan pacjenta do czasu ustąpienia obrzęku.

Obrzęk naczynioruchowy wyłącznie twarzy zwykle ustępuje samoistnie. Obrzęk naczynioruchowy twarzy i głośni może zagrażać życiu ze względu na ryzyko niedrożności dróg oddechowych.

W przypadku obrzęku naczynioruchowego języka, głośni i (lub) krtani należy natychmiast wstrzyknąć podskórnie 0,3-0,5 ml roztworu adrenaliny (1:1000) stosując jednocześnie inne metody postępowania leczniczego. Należy zachować ostrożność u pacjentów z idiopatycznym obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie. Produkt Gopten 2,0 jest również przeciwwskazany u pacjentów, u których obrzęk naczynioruchowy wystąpił po zastosowaniu innego produktu hamującego aktywność konwertazy angiotensyny (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym

Inhibitory ACE można stosować do czasu podjęcia terapii mającej na celu wyleczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego lub jeśli taka procedura nie ma być przeprowadzona. Ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek jest zwiększone, jeśli pacjentom z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej podawane są inhibitory ACE. Leki moczopędne mogą dodatkowo zwiększać to ryzyko. Może wystąpić niewydolność nerek z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w osoczu, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych, pod ścisłym nadzorem lekarza, od podawania małych dawek i ostrożnie dostosowywać dawkę. W pierwszych tygodniach leczenia należy odstawić leki moczopędne oraz monitorować czynność nerek i stężenie potasu w osoczu.

Ogólne

U niektórych pacjentów otrzymujących leki moczopędne, szczególnie jeśli stosowane są od niedawna, po rozpoczęciu stosowania trandolaprylu może wystąpić wyraźne obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min może być konieczne zmniejszenie dawki trandolaprylu oraz dokładne monitorowanie czynności nerek.

U pacjentów z niewydolnością nerek, zastoinową niewydolnością serca lub z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki oraz po przeszczepieniu nerki, istnieje ryzyko nasilenia się zaburzeń czynności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez istniejącej wcześniej choroby nerek, wystąpić może niewielkie i zazwyczaj przemijające zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi oraz kreatyniny w surowicy, gdy trandolapryl podawany jest w skojarzeniu z lekiem moczopędnym. U pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub leczonych stosunkowo dużymi dawkami inhibitorów ACE może wystąpić białkomocz.

Ponadto, u pacjentów z niewydolnością nerek, może wystąpić ryzyko hiperkaliemii i dlatego należy u nich regularnie monitorować stężenie elektrolitów.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli podwójna blokada układu RAA jest absolutnie konieczna, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty i często kontrolować czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Hiperkaliemia

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u osób z niewydolnością nerek. Patrz punkt 4.5.

Do czynników ryzyka hiperkaliemii zalicza się niewydolność nerek, stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, jednoczesne podawanie leków stosowanych w leczeniu hipokaliemii, cukrzycę, hipoaldosteronizm i (lub) zaburzenia czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego lub jednoczesne przyjmowanie innych substancji czynnych związanych ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol zawierający trimetoprym i sulfametoksazol).

Kaszel

U pacjentów poddawanych leczeniu inhibitorami konwertazy angiotensyny może wystąpić suchy kaszel bez odkrztuszania, po przerwaniu leczenia objaw ten ustępuje.

Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub podczas znieczulenia środkami powodującymi obniżenie ciśnienia tętniczego, trandolapryl może blokować wytwarzanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny.

Stosowanie u dzieci

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczność stosowania trandolaprylu u dzieci.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania trandolaprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Gopten 2,0, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub

wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

Zawartość laktozy

Jedna kapsułka produktu Gopten 2,0 zawiera 54,5 mg laktozy jednowodnej.

Produkt ten nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie leków moczopędnych

Stosowanie trandolaprylu jednocześnie z lekami moczopędnymi lub innymi lekami o działaniu przeciwnadciśnieniowym może nasilać efekt obniżenia ciśnienia wywołany przez trandolapryl. Leki adrenolityczne można stosować razem z trandolaprylem wyłącznie wtedy, gdy pacjent pozostaje pod ścisłą obserwacją.

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, kanrenon, amiloryd, triamteren, eplerenon) lub podawanie potasu może zwiększać zagrożenie hiperkaliemią, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą, i (lub) zaburzeniami czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego. W randomizowanym, kontrolowanym placebo, z grupami równoległymi badaniu TRACE (ang. TRAndolapril Cardiac Evaluation) z udziałem pacjentów, którzy przeżyli zawał mięśnia sercowego z utrzymującą się dysfunkcją skurczową lewej komory obserwowano hiperkaliemię jako działanie niepożądane u 5% pacjentów (0,2% związane z lekiem) i u 3% pacjentów (niezwiązane z lekiem), odpowiednio w grupie otrzymującej trandolapryl i placebo. Osiemdziesiąt procent (80%) pacjentów otrzymywało w badaniu leki moczopędne. Patrz punkt 4.4.

Trandolapryl może zmniejszać utratę potasu wywołaną przez tiazydowe leki moczopędne.

Kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol)

U pacjentów przyjmujących jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprim+sulfametoksazol) może wystąpić zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwcukrzycowe

Jak w przypadku wszystkich inhibitorów konwertazy angiotensyny, podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwcukrzycowych (insulina lub doustne leki przeciwcukrzycowe) może nasilać się działanie obniżające stężenie glukozy we krwi, stwarzając większe zagrożenie hipoglikemią.

Lit

Trandolapryl może zmniejszać wydalanie litu. Należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II, inhibitora ACE lub aliskirenu

Dane uzyskane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), w porównaniu do stosowania pojedynczego produktu działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Inne

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny informowano o reakcjach rzekomoanafilaktycznych na stosowane podczas hemodializy błony dializacyjne (z poliakrylonitrylu), o wysokim współczynniku ultrafiltracji oraz aferezy LDL z siarczanem dekstranu. Należy unikać przepisywania inhibitorów konwertazy angiotensyny dializowanym i poddawanym aferezie LDL pacjentom.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w większych dawkach jako lek przeciwzapalny, np. w celu łagodzenia bólu) mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe trandolaprylu. Należy częściej kontrolować ciśnienie tętnicze, jeśli rozpoczyna się lub kończy podawanie NLPZ pacjentowi leczonemu trandolaprylem. Inhibitory konwertazy angiotensyny i niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą w sposób addytywny powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy oraz pogarszać czynność nerek.

Należy unikać stosowania NLPZ, w tym kwasu acetylosalicylowego, o ile nie jest to kwas acetylosalicylowy stosowany w mniejszych dawkach jako inhibitor agregacji płytek, z inhibitorami ACE u pacjentów z niewydolnością serca.

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą nasilać działanie niektórych leków znieczulających obniżające ciśnienie tętnicze.

Stosowanie inhibitorów ACE jednocześnie z allopurynolem, cytostatykami, lekami immunosupresyjnymi, glikokortykosteroidami o działaniu ogólnym lub prokainamidem może zwiększać ryzyko leukopenii.

Leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego mogą powodować zmniejszenie biodostępności inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Alkohol zwiększa ryzyko niedociśnienia.

Leki sympatykomimetyczne mogą zmniejszać działanie hipotensyjne inhibitorów konwertazy angiotensyny. Pacjenci powinni pozostawać pod stałą kontrolą lekarza.

Jak w przypadku wszystkich leków o działaniu hipotensyjnym, stosowanie w skojarzeniu z lekiem neuroleptycznym lub trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym zwiększa ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Stosowanie inhibitorów ACE jednocześnie z inhibitorem mTOR (ang. mammalian target of rapamycin), np. temsyrolimusem, syrolimusem, ewerolimusem może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego nie stwierdzono interakcji klinicznych, gdy trandolapryl podawano w skojarzeniu z lekami trombolitycznymi, kwasem acetylosalicylowym, lekami β -adrenolitycznymi, antagonistami wapnia, azotanami, lekami przeciwzakrzepowymi lub digoksyną.

Nie stwierdzono istotnych pod względem klinicznym interakcji trandolaprylatu z cymetydyną.

Sole złota. U pacjentów leczonych preparatami złota w postaci iniekcji (sodu aurotiojablęzan) i jednocześnie otrzymujących inhibitory ACE rzadko informowano o reakcjach przypominających objawy jak po podaniu azotanów (zaczerwienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3).

Jeśli narażenie na trandolapryl wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek oraz czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na ryzyko niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania trandolaprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Gopten 2,0, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne trandolaprylu nie jest spodziewany szczególnie wpływ na sprawność psychofizyczną. Jednak u niektórych osób inhibitory konwertazy angiotensyny mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, w sytuacji zamiany dotychczas stosowanego leku na inny oraz w przypadku równoczesnego spożycia alkoholu. Nie jest zatem wskazane prowadzenie pojazdów, ani obsługiwanie maszyn w ciągu kilku godzin po przyjęciu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki leku.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, po wprowadzeniu leku do obrotu lub w badaniach IV fazy wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie oskrzeli Zakażenie dróg moczowych Zapalenie gardła		Zapalenie zatok* Nieżyt błony śluzowej nosa* Zapalenie języka*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość Leukopenia Zaburzenia dotyczące		Pancytopenia Agranulocytoza Zmniejszenie liczby

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
			płytek krwi Zaburzenia dotyczące krwinek białych		płytek krwi Niedokrwistość hemolityczna*
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Brak łaknienia Zwiększone łaknienie Hiperlipidemia Hipercholesterolemia Hiperglikemia Hiponatremia Hiperurykemia Dna moczanowa Nieprawidłowa aktywność enzymów		Hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna Zmniejszenie libido	Depresja Omamy Niepokój Pobudzenie Apatia Zaburzenia snu		Stan splątania*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Senność	Incydent naczyniowo-mózgowy Omdlenie Migrena Migrena bez aury Parestezja Zaburzenia smaku Drgawki kloniczne mięśni		Przemijający napad niedokrwienności Krwotok mózgowy Zaburzenia równowagi
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia Zapalenie powiek Obrzęk spojówek Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie*
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Szum uszny		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego Niedokrwienie mięśnia sercowego Tachykardia Tachykardia komorowa Bradykardia Niewydolność serca Dusznicza bolesna		Blok przedsionkowo-komorowy Zaburzenia rytmu serca Zatrzymanie czynności serca
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Nagle zaczerwienie skóry z uczuciem gorąca	Niedociśnienie ortostatyczne Nadciśnienie tętnicze Angiopatya Zaburzenia naczyń obwodowych Żylaki		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Zapalenie górnych dróg oddechowych Przekrwienie górnych dróg oddechowych	Duszność Kaszel z odkrztuszaniem Zapalenie gardła Ból części ustnej gardła Krwawienie z nosa Zaburzenia oddychania		Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Biegunka Zaparcie Ból żołądka i jelit Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Niestrawność Zapalenie błony śluzowej żołądka Ból brzucha Suchość błony śluzowej jamy ustnej Krwawe wymioty Wzdęcie z oddawaniem gazów		Niedrożność jelit Zapalenie trzustki Obrzęk naczynioruchowy jelit*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby	Cholestaza	Żółtaczką Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd	Obrzęk naczynioruchowy Nadmierne pocenie się Łuszczyca Wyprysk Trądzik Suchość skóry Zaburzenia skóry	Zapalenie skóry	Zespół Stevensa-Johnsona Rumień wielopostaciowy* Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka* Pokrzywka Łysienie Łuszczycopodobne zapalenie skóry*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni Ból pleców Ból kończyn	Ból stawów Zapalenie kości i stawów Ból kości		Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Częstomocz Wielomocz Niewydolność nerek Azotemia		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia wzwodu			
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne			Wrodzona wada rozwojowa tętnic Rybia łuska		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Ból w klatce piersiowej Obrzęki obwodowe Złe samopoczucie Samopoczucie	Obrzęk Uczucie zmęczenia		Gorączka

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
		odbiegające od normalnego stanu			
Badania diagnostyczne			Hiperbilirubinemia	Zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy we krwi Zwiększenie aktywności lipazy Zwiększenie stężenia immunoglobulin	Zmniejszenie liczby płytek krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zmniejszenie wartości hematokrytu Nieprawidłowy zapis EKG
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Uraz		

* *Działania niepożądane dotyczące inhibitorów ACE jako grupy*

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania inhibitorów konwertazy angiotensyny wystąpić mogą następujące objawy: ciężka hipotonia (niedociśnienie tętnicze), wstrząs, osłupienie (stupor), rzadkoskurcz, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek. Po przedawkowaniu należy monitorować stan pacjenta, najlepiej w oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy często monitorować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Postępowanie terapeutyczne zależy od nasilenia się objawów. Jeśli produkt został przyjęty niedawno, należy podjąć czynności mające na celu usunięcie trandolaprylu (np. prowokacja wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu).

W przypadku objawowego niedociśnienia należy jak najszybciej umieścić pacjenta w pozycji jak we wstrząsie i zastosować najszybciej jak jest to możliwe leczenie roztworem soli fizjologicznej lub innymi środkami zwiększającymi objętość osocza. Należy rozważyć zastosowanie leczenia angiotensyną II. Rzadkoskurcz lub silne reakcje wazo-wagalne należy leczyć atropiną. Należy rozważyć zastosowanie stymulatora. Nie wiadomo, czy trandolaprylat może być usuwany z organizmu poprzez hemodializę.

Leczenie

Po przedawkowaniu trandolaprylu należy rozważyć płukanie żołądka. Należy monitorować ciśnienie tętnicze, a jeśli wystąpi niedociśnienie, należy rozważyć uzupełnienie objętości wewnątrznaczyniowej. Nie ma swoistego antidotum w leczeniu przedawkowania trandolaprylu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C09AA10.

Mechanizm działania

Trandolapryl jest prolekiem. Trandolapryl jest niepeptydowym inhibitorem konwertazy angiotensyny, zawierającym grupę karboksylową, ale bez grupy sulfhydrylowej. Wchłania się szybko, a następnie w wątrobie ulega biotransformacji (w procesie nieswoistej hydrolizy) do silnie i długo działającego czynnego metabolitu trandolaprylatu.

Trandolaprylat wiąże się silnie z konwertazą angiotensyny, wysycając miejsca wiązania.

Działanie farmakodynamiczne

Podawanie trandolaprylu powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II, aldosteronu i natriuretycznego czynnika przedsionkowego oraz zwiększenie aktywności reniny i stężenia angiotensyny I w osoczu. Trandolapryl działa zatem hamująco na układ renina-angiotensyna-aldosteron, który odgrywa istotną rolę w regulacji objętości krwi oraz ciśnienia tętniczego i w konsekwencji wywiera korzystne działanie hipotensyjne.

Podawanie trandolaprylu w dawkach leczniczych pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje istotne obniżenie ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej oraz stojącej. Działanie hipotensyjne ujawnia się po godzinie i utrzymuje przez co najmniej 24 godziny, przy czym maksymalne działanie obserwowane jest między ósmą a dwunastą godziną po podaniu.

Z właściwości farmakologicznych trandolaprylu wynikają skutki jego działania leczniczego obserwowanego u ludzi, tzn. regresja przerostu mięśnia sercowego z poprawą czynności rozkurczowej i zwiększenie podatności tętnic. Ponadto, u zwierząt wykazano zmniejszenie przerostu naczyń krwionośnych.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

ONTARGET było badaniem przeprowadzonym z udziałem pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi lub naczyniowo-mózgowymi w wywiadzie lub z cukrzycą typu 2, z potwierdzonym uszkodzeniem narządów docelowych. VA NEPHRON-D było badaniem z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały znaczącego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) chorobowość oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego w porównaniu do monoterapii. Biorąc pod uwagę ich podobne właściwości farmakodynamiczne, wyniki te odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było badaniem zaprojektowanym w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek i (lub) chorobą sercowo-naczyniową. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek), w porównaniu do grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym trandolapryl jest bardzo szybko wchłaniany. W ciągu około 1 godziny po podaniu stężenie trandolaprylu w osoczu osiąga wartość maksymalną. Bezwzględna biodostępność trandolaprylu wynosi około 10%.

Dystrybucja i metabolizm

W wyniku hydrolizy trandolaprylu powstaje trandolaprylat, czynny kwaśny metabolit. Medianę wartości maksymalnego stężenia trandolaprylatu w osoczu obserwuje się po 3 do 8 godzin.

Bezwzględna biodostępność trandolaprylatu po podaniu dawki trandolaprylu wynosi około 13%. Pokarm nie wpływa na C_{max} ani na AUC trandolaprylatu.

Trandolapryl wiąże się z białkami osocza w około 80% i stopień wiązania nie zależy od stężenia. Objętość dystrybucji trandolaprylu wynosi około 18 l. Wiązanie trandolaprylatu zależy od stężenia i wynosi od 65% dla stężenia 1000 ng/ml do 94% dla stężenia 0,1 ng/ml, co wskazuje na wysycanie miejsc wiązania wraz ze wzrostem stężenia. U zdrowych ochotników, trandolapryl jest szybko usuwany z osocza, a średni okres półtrwania wynosi mniej niż godzinę.

Po wielokrotnym podaniu pojedynczej dawki dobowej trandolaprylu stan stacjonarny trandolaprylatu osiągany jest po średnio czterech dniach, zarówno u zdrowych ochotników, jak i u młodych lub starszych osób z nadciśnieniem tętniczym. W stanie stacjonarnym efektywny okres półtrwania trandolaprylatu wynosi od 15 do 23 godzin, uwzględniając niewielki ułamek podanej dawki leku, która pozostaje związana z osoczną i tkankową konwertazą angiotensyny.

Eliminacja

U ludzi po podaniu doustnym produktu znakowanego pierwiastkiem radioaktywnym, 33% radioaktywności oznaczono w moczu, a 66% w kale. Około 9 do 14% podanej dawki trandolaprylu

jest wydalane z moczem w postaci trandolaprylatu. Śladowe ilości trandolaprylu są wydalane z moczem w postaci niezmienionej (<0,5%).

Całkowity klirens osoczowy trandolaprylu i trandolaprylatu po podaniu dożylnym dawek około 2 mg wynosi odpowiednio 52 l/h i 7 l/h. Klirens nerkowy trandolaprylatu, w zależności od dawki wynosi od 0,5 do 4 l/h.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież. Nie badano właściwości farmakokinetycznych trandolaprylu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Podeszły wiek i płeć. Właściwości farmakokinetyczne trandolaprylu badano u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i u pacjentów obu płci. Stężenie trandolaprylu w osoczu jest zwiększone u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, ale stężenie trandolaprylatu w osoczu i hamowanie aktywności konwertazy angiotensyny są podobne u starszych i młodszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Właściwości farmakokinetyczne trandolaprylu i trandolaprylatu oraz hamowanie aktywności konwertazy angiotensyny są podobne u mężczyzn i kobiet w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym.

Rasa. Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych u różnych ras.

Niewydolność nerek. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min oraz u pacjentów leczonych hemodializami stężenia trandolaprylu i trandolaprylatu w osoczu są około dwa razy większe, a klirens nerkowy zmniejszony o około 85% w porównaniu do zdrowych osób. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki.

Niewydolność wątroby. Po podaniu doustnym pacjentom z łagodną do umiarkowanej poalkoholową marskością wątroby stężenia w osoczu trandolaprylu i trandolaprylatu były odpowiednio dziewięć razy i dwa razy większe niż u zdrowych osób, ale hamowanie konwertazy angiotensyny było niezmienione. U pacjentów z niewydolnością wątroby należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, mutagenność i wpływ na płodność

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość wykazały działanie na rozwój nerek u potomstwa, objawiające się zwiększoną częstością występowania poszerzonych miedniczek nerkowych. Działanie to obserwowano podczas podawania szczurom dawek 10 mg/kg mc./24 h i większych, ale nie wpływało ono na prawidłowy rozwój potomstwa. Trandolapryl nie wykazywał działania mutagennego, ani rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna
Powidon
Sodu stearylofumarat

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek
Erytrozyna
Żelaza tlenek żółty

Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 szt.

Blistry z folii PVC/PVDC-Al w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3584

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.1995 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.07.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2018