

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gopten 2.0 mg hard capsules  
Гоптен 2.0 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 2 mg трандолаприл (*trandolapril*)  
Помощни вещества: всяка капсула съдържа и 54,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърди желатинови капсули с размер 4, с непрозрачно червено тяло и непрозрачно червено капаче, съдържащи бяла гранулирана маса.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Хипертония

Всички степени на есенциална хипертония. Gopten може да се използва както самостоятелно, така и в комбинация с други антихипертензивни средства.

#### Левакамерна дисфункция

Установено е, че Gopten подобрява преживяемостта след инфаркт на миокарда при пациенти с левокамерна дисфункция (фракция на изтласкване  $\leq 35\%$ ) с или без симптоми на сърдечна недостатъчност и/или с или без остатъчна исхемия.

Продължителното лечение с Gopten намалява значително общата смъртност, особено сърдечно-съдовата смъртност. Той значително понижава риска от внезапна смърт и появата на тежка или резистентна сърдечна недостатъчност, като се наблюдава и тенденция за намаляване на фаталния или не-фатален повторен инфаркт на миокарда.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Възрастни

##### *Хипертония*

Началната доза е 0.5 mg, приета като еднократна дневна доза. Дневната доза може да се адаптира в зависимост от отговора на пациента, до 4 mg, веднъж дневно.

##### *Левакамерна дисфункция*

След инфаркт на миокарда, лечението може да бъде назначено още от третия ден. Началната дневна доза е 0,5 mg. Тази доза трябва постепенно да се повишава до максимум 4 mg, приети като еднократна дневна доза. В зависимост от поносимостта, например появата на симптоматична хипотония, това форсирано титриране на дозата може временно да бъде отложено.

В случай на хипотония, всяко съпътстващо хипотензивно лечение, като например прием на вазодилататори, включително нитрати и диуретици, трябва внимателно да бъде преоценено и при възможност дозата на тези продукти да бъде намалена.

|  |
|--|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към РУ № 4000 / 19.01.09                         |
| Одобрено: 28 / 09.12.08                          |



Дозата на Gopten трябва да бъде намалена, само в случай, че представените по-горе мерки са неефективни или неприложими.

Моля вижте точка 5.2 относно специалните инструкции при пациенти в напреднала възраст, полово-специфичните различия и пациентите с бъбречно и чернодробно увреждане.

#### **Пациенти в напреднала възраст**

Както при възрастни. Проучванията показват, че при пациентите на възраст над 65 год., с нормална бъбречна функция не се налага промяна в дозата на Gopten.

#### **Деца**

Не се препоръчва приложението при деца.

#### **Бъбречно увреждане**

При пациенти с креатининов клирънс от 30 до 70ml/min се препоръчва прием на обичайната доза за възрастни и пациенти в напреднала възраст.

При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min се препоръчва започване на лечението с по-ниска доза трандолаприл (напр. начална доза 0,5 mg) и постепенно повишаване на дозата с течение на времето до постигане на желания ефект. При тези пациенти лечението трябва да се извършва при редовно медицинско проследяване.

Пациентите с креатининов клирънс над 30ml/min не се нуждаят от адаптиране на началната доза.

#### **Чернодробно нарушение**

Лечението трябва да започне с доза от 0,5 mg дневно, която да бъде съответно адаптирана в зависимост от терапевтичния отговор.

#### **Предшестващо диуретично лечение**

Подобно на останалите ACE-инхибитори, се препоръчва пациентите на предшестващо диуретично лечение да преустановят приема на диуретика най-малко 3 дни преди началото на лечението с Gopten или да започнат с дневна доза от 0,5 mg Gopten. Ако лечението с диуретика бъде продължено, то е необходимо редовно проследяване нивата на плазмения креатинин.

#### **Храна**

Абсорбцията на Gopten не се влияе от храната.

#### **4.3 Противопоказания**

- Известна свръхчувствителност към трандолаприл или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с приема на ACE-инхибитор.
- Наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток.
- **Втори и трети триместър на бременността.**
- Кърмене.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.



Трандолаприл не трябва да се прилага при пациенти с аортна стеноза или изходяща обструкция в изходния тракт на лявата камера (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

### **Бременност**

*Лечението с АСЕ-инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато се прецени, че това лечение е необходимо, пациентите, планиращи бременност трябва бъдат насочени към алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ-инхибиторите трябва да бъде спряно незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.*

### **Риск от хипотония и/или бъбречна недостатъчност**

Този риск е повишен при пациенти с понижено количество на вода и натрий в организма (особено в случай на безсолна диета или продължително диуретично лечение), с известна или подозирана стеноза на бъбречната артерия, застойна сърдечна недостатъчност и цироза, придружена с асцит. АСЕ-инхибиторите може да доведат до появата на тежка хипотония, особено при приема на първата доза или по време на първите две седмици от лечението. Gopten може да наруши бъбречната функция при пациенти с бъбречна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност, двустранна стеноза на бъбречната артерия и едностранна стеноза на бъбречната артерия при наличието само на един бъбрек; при тези пациенти бъбречната функция трябва да бъде редовно проследявана, като при появата на бъбречно нарушение, лечението трябва да бъде съответно преустановено.

Бъбречната функция (BUN, креатинин и протеинурия) може да бъде нарушена при пациенти с нормална бъбречна функция, при едновременното приложение на Gopten и диуретик.

### **Агранулоцитоза и костно-мозъчна супресия**

При пациенти на лечение с АСЕ – инхибитори, са наблюдавани случаи на агранулоцитоза и потискане на костно-мозъчната функция (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Тези реакции са по-чести при пациентите с бъбречно увреждане, особено такива със съдова колагеноза. Ето защо е необходимо редовно проследяване броя на белите кръвни клетки и нивото на протеини в урината, при пациенти със съдова колагеноза (напр. лупус еритематозус и склеродермия), особено придружени с нарушение на бъбречната функция и съпътстващо лечение, предимно с кортикостероиди и антиметаболитни средства.

### **Ангионевротичен оток**

При пациенти, приемали АСЕ-инхибитори, включително трандолаприл е наблюдаван ангионевротичен оток. В тези случаи, лечението с трандолаприл трябва да бъде незабавно преустановено, а пациентът поставен под лекарско наблюдение. Когато отокът не засяга лицето, устните и устата, състоянието обикновено преминава без необходимост от допълнително лечение въпреки, че приложението на антихистамини може да бъде от полза. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван до пълното изчезване на отока. В случай на засягане на езика, глотиса или ларинкса, причиняващо обструкция на дихателните пътища, е необходимо незабавното прилагане на подходящо лечение, като например подкожното приложение на адреналин (0,5 ml 1:1000).



Установено е, че АСЕ-инхибиторите предизвикват по-често ангиоедем при чернокожите пациенти, в сравнение с тези от останалите раси.

Пациентите с предшестващ ангиоедем, несвързан с лечението с АСЕ-инхибитори, може да са с повишен риск от ангиоедем по време на приема на даден АСЕ-инхибитор (вижте също точка 4.3 Противопоказания и точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Съобщавани са и други реакции на свръхчувствителност.

#### **Интестинален ангионевротичен оток**

Интестинален ангионевротичен оток също е съобщаван при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори. Това трябва да се има предвид при диферциалната диагноза на коремна болка при пациенти на лечение с трандолаприл (с или без гадене или повръщане).

#### **Неутропения**

По време на употребата на АСЕ-инхибитори, са докладвани много редки случаи на неутропения, въпреки, че причинно-следствената връзка, все още не е установена. Подобно на лечението с останалите АСЕ-инхибитори, е необходимо проследяване броя на белите кръвни клетки, особено при пациентите с бъбречни заболявания и/или заболявания на съединителната тъкан.

#### **Полиакрилонитрилни мембрани**

Анафилактични реакции към използваните при хемодиализа високо-пропускливи полиакрилонитрилни мембрани, са съобщавани при пациенти на лечение с АСЕ-инхибитори. Ето защо, подобно на останалите АСЕ-инхибитори, тази комбинация трябва да се избягва, или като се използват алтернативни антихипертензивни средства или алтернативни мембрани за хемодиализа.

#### **Антидиабетни лекарствени продукти**

Едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулин или перорални хипогликемични средства) може да повиши понижаващия кръвната глюкоза ефект на тези средства и съответно до хипогликемия. Този феномен е по-често срещан през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

#### **Хирургични интервенции/Анастезия**

АСЕ-инхибиторите може да потенцират хипотензивните ефекти на анестетиците.

#### **Анафилактоидни реакции**

*Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация* — двама пациенти подложени на сенсibiliзиращо лечение с отровата на ципокрили по време на приема на АСЕ-инхибитори са развили живота-застрашаващи анафилактоидни реакции. При същите пациенти, тези реакции не са били налице при временното прекратяване приема на АСЕ-инхибиторите и са възникнали отново при повторното приложение на АСЕ-инхибиторите по невнимание.

*Анафилактоидни реакции при контакт с мембрани* — при пациенти на диализа с високо-пропускливи мембрани и съпътстващо лечение с АСЕ-инхибитори са наблюдавани анафилактоидни реакции. Анафилактоидни реакции са съобщавани и при пациенти на анафереза на липопротеини с ниска плътност и декстран сулфатна абсорбция.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**



### **Лекарствени взаимодействия**

Не са наблюдавани фармакодинамични взаимодействия при комбинирането на Gopten с дигоксин, фруземид или нифедипин. Gopten може да бъде прилаган в комбинация с други антихипертензивни средства, при което може да се наблюдава допълнително понижаване на кръвното налягане. Не е наблюдавана промяна в антикоагулантните свойства на варфарин, при едновременното приложение на Gopten и варфарин.

Лекарства/Средства с антихипертензивен потенциал (напр. диуретици, анестетици, наркотични лекарствени продукти, антипсихотици): хипотензивните ефекти може да бъдат повишени. Адренергичните блокери може да се комбинират с трандолаприл, само при внимателно проследяване на пациента.

### **Комбинации, които не се препоръчват**

Комбинирането на Gopten с калиеви соли и калий-съхраняващи диуретици може да доведе до хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако подобна комбинация е необходима, то честото проследяване на калиевите нива в кръвта е жизнено необходимо.

### **Комбинации изискващи повишено внимание**

При някои пациенти с вече започнало диуретично лечение, особено ако това лечение е наскоро назначено, понижението на кръвното налягане при лечението с Gopten може да бъде драстично. Рискът от симптоматична хипотония може да бъде намален чрез преустановяване на диуретика няколко дни преди започване на лечението с Gopten. При необходимост от продължаване на диуретичното лечение, пациента трябва да бъде наблюдаван, поне след първия прием на Gopten. Подобно на всички антихипертензивни средства, комбинирането с невролептици или трициклични антидепресанти повишава риска от ортостатична хипотония. Gopten може да намали елиминирането на лития, което налага проследяване на серумните нива на литий.

### **Диуретично лечение**

Комбинирането с диуретици или други антихипертензивни средства, може да потенцира антихипертензивния отговор към трандолаприл. Адренергичните блокери може да се комбинират с трандолаприл, само при внимателно проследяване на пациента.

Калий-съхраняващите диуретици (спиронолактон, амилорид, триамтерен) или калиевите добавки може да повишат риска от хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност. Трандолаприл може да намали причинената от тиазидните диуретици загуба на калий.

### **Антидиабетни средства**

Както при всички АСЕ-инхибитори, едновременното приложение с антидиабетни лекарства (инсулин или перорални хипогликемични средства) може да доведе до потенцира понижавания кръвната глюкоза ефект и съответно до по-висок риск от хипогликемия (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

### **Литий**

Трандолаприл може да намали елиминирането на литий.



## **Други**

Както при всички антихипертензивни средства, НСПВС може да понижат антихипертензивните ефекти на трандолаприл. Проследяването на кръвното налягане трябва да зачести, в случай на добавяне или преустановяване приема на което и да е НСПВС, при пациенти на лечение с трандолаприл.

Хипотензивните ефекти на някои инхалаторни анестетици може да бъдат усилен от АСЕ-инхибиторите.

Антиацидите може да понижат бионаличността на АСЕ-инхибиторите.

Антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите може да бъдат понижени от симпатикомиметиците, което налага внимателно проследяване на пациентите.

Алопуринол, цитостатиците, имуносупресорите, кортикостероидите за системно приложение или прокаинамид, може да повишат риска от левкопения, в случай на едновременно приложение с АСЕ-инхибитори.

Не са наблюдавани клинични взаимодействия при пациенти с левокамерна дисфункция след инфаркт на миокарда, в случай на едновременен прием на трандолаприл с тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, блокери на калциевите канали, нитрати, антикоагуланти или дигоксин.

## **4.6 Бременност и кърмене**

***Прилагането на АСЕ-инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър и е противопоказано по време на втория и третия триместър на бременността.***

***Епидемиологичните доказателства по отношение на риска от тератогенност след експозиция с АСЕ-инхибитори по време на първия триместър не са убедителни, въпреки че не може да се изключи слабо повишение на риска. Освен в случаите, когато се прецени, че това лечение е необходимо, пациентите, планиращи бременност трябва бъдат насочени към алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ-инхибиторите трябва да бъде спряно незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия***

***Известно е, че експозицията с АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалиемия).***

***Ако е по време на втория триместър на бременността е имало експозиция на АСЕ инхибитори се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и състоянието на черепа на плода.***

***Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани за хипотония.***

## **Кърмене**

Не е известно дали трандолаприл се отделя в човешката кърма.

Не се препоръчва приложението на Гоптен 2mg по време на кърмене.

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



Фармокологичните свойства на **Gopten** не предполагат появата на подобни ефекти. Въпреки това, при някои индивиди, АСЕ-инхибиторите може да повлияят способността за шофиране или работа с машини, особено в началото на лечението, при преминаването от едно към друго лечение или при едновременния прием на алкохол. Ето защо, не се препоръчва шофиране или работа с машини няколко часа след първата доза или последващото повишаване на дозата.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### *Хипертония*

Представените по-долу нежелани реакции са съобщавани при пациенти с лека или умерена хипертония с честота по-висока от 1% по време на клинични проучвания с трандолаприл (n=2 520). Реакциите преценени като поне свързани с трандолаприл са представени съгласно системо-органната класификация и следната честота: чести (>1/100, <1/10).

| Системо-органна класификация                     | Нежелана реакция        | Честота |
|--|-------------------------|---------|
| Нарушения на нервната система                    | Главоболие<br>Замаяност | Чести   |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения   | Кашлица                 | Чести   |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Астения                 | Чести   |

Представените по-долу нежелани реакции са съобщавани по време на продължителни клинични проучвания с трандолаприл (n=1049), с честота по-висока или равна на 0,5%. В рамките на всяка системо-органна група, реакциите са представени в зависимост от тяхната честота, използвайки следната класификация (конвенция): чести ( $\geq 1/100$ , <1/10), не чести ( $\geq 1/1\ 000$ , <1/100).

| Системо-органна класификация                     | Нежелана реакция                    | Честота           |
|--|-------------------------------------|-------------------|
| Нарушения на нервната система                    | Главоболие<br>Замаяност             | Чести             |
| Сърдечни нарушения                               | Палпитации                          | Не чести          |
| Съдови нарушения                                 | Хипотония                           | Не чести          |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения   | Кашлица                             | Чести             |
| Стомашно-чревни нарушения                        | Гадене                              | Не чести          |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан           | Сърбеж                              | Не чести          |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Астения<br>Физическо неразположение | Чести<br>Не чести |

##### *След инфаркт на миокарда*

По-долу са представени нежеланите реакции съобщавани при пациенти с левокамерна дисфункция след инфаркт на миокарда с честота над 1% в проучването **TRACE** с трандолаприл (n=876). В рамките на всяка системо-органна група, реакциите са представени



в зависимост от тяхната честота, използвайки следната класификация (конвенция): чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

| Системо-органна класификация                   | Нежелана реакция | Честота |
|--|------------------|---------|
| Нарушения на нервната система                  | Замаяност        | Чести   |
| Съдови нарушения                               | Хипотония        | Чести   |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Кашлица          | Чести   |

#### Реакции с по-малка честота

По-долу са представени нежеланите реакции съобщавани с по-малка честота по време на клиничните проучвания с трандолаприл (при хипертония [n=2520] и при пациенти с левокамерна дисфункция след инфаркт на миокарда [n=876]). В рамките на всяка системо-органна група, реакциите са представени в зависимост от тяхната честота, използвайки следната класификация (конвенция): чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), не чести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

| Системо-органна класификация           | Нежелана реакция                     | Честота  |
|--|--------------------------------------|----------|
| Инфекции                               | Инфекции на горните дихателни пътища | Не чести |
|  | Инфекции на пикочните пътища         | Редки    |
|  | Бронхит                              | Редки    |
|  | Фарингит                             | Редки    |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Левкопения                           | Редки    |
|  | Анемия                               | Редки    |
|  | Нарушения на тромбоцитите            | Редки    |
|  | Нарушения на белите кръвни клетки    | Редки    |
| Нарушения на имунната система          | Свърхчувствителност                  | Редки    |
| Нарушения на метаболизма и храненето   | Хипергликемия                        | Редки    |
|  | Хипонатриемия                        | Редки    |
|  | Хиперхолестеролемия                  | Редки    |
|  | Хиперлипидимия                       | Редки    |
|  | Хиперурикемия                        | Редки    |
|  | Подагра                              | Редки    |
|  | Анорексия                            | Редки    |
|  | Повишение на апетита                 | Редки    |
|  | Ензимни нарушения                    | Редки    |





|  |   |  |
|--|---|--|
| Психични нарушения                             | Безсъние<br>Понижение на либидото<br>Халюцинации<br>Депресия<br>Нарушения на съня<br>Тревожност<br>Възбуда<br>Апатия                                    | Не чести<br>Не чести<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки       |
| Нарушения на нервната система                  | Сомнолентност<br>Цереброваскуларен инцидент<br>Синкоп<br>Миоклонус<br>Парастезии<br>Мигрена<br>Мигрена без аура<br>Нарушение на вкуса                   | Не чести<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки          |
| Нарушения на очите                             | Блефарит<br>Конюнктивален оток<br>Нарушение на зрението<br>Очни нарушения   | Не чести<br>Редки<br>Редки<br>Редки  |
| Нарушения на ухото и лабиринта                 | Вертиго<br>Шум в ушите  | Не чести<br>Редки  |
| Сърдечни нарушения                             | Палпитации<br>Инфаркт на миокарда<br>Миокардна исхемия<br>Ангина пекторис<br>Сърдечна недостатъчност<br>Камерна тахикардия<br>Тахикардия<br>Брадикардия | Не чести<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки |
| Съдови нарушения                               | Горещи вълни<br>Хипертензия<br>Ангиопатия<br>Ортостатична хипотония<br>Периферни съдови нарушения<br>Варикозни вени                                     | Не чести<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки                            |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Възпаление на горните дихателни пътища<br>Възпаление на   | Не чести<br>Не чести   |



|  |   |  |
|--|---|--|
|  | долните дихателни<br>пътища<br>Диспнея<br>Епистаксис<br>Възпаление на<br>фаринкса<br>Фаринго-<br>ларингеална болка<br>Продуктивна<br>кашлица<br>Дихателни<br>нарушения                      | Редки<br>Редки<br>Редки<br><br>Редки<br>Редки<br>Редки   |
| Стомашно-чревни нарушения                                | Гадене<br>Диария<br>Стомашно-чревна<br>болка<br>Запек<br>Стомашно-чревно<br>нарушение<br>Хематемеза<br>Гастрит<br>Коремна болка<br>Повръщане<br>Диспепсия<br>Сухота в устата<br>Флатуленция | Не чести<br>Не чести<br>Не чести<br><br>Не чести<br>Не чести<br><br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки |
| Хепато-билиарни нарушения                                | Хепатит<br>Хипербилирубинем<br>ия   | Редки<br>Редки   |
| Нарушения на кожата и<br>подкожната тъкан                | Обрив<br>Ангиоедем<br>Псориазис<br>Хипертрихоза<br>Екзема<br>Акне<br>Суха кожа<br>Кожни нарушения   | Не чести<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки<br>Редки  |
| Нарушения на бъбреците и<br>пикочните пътища             | Бъбречна<br>недостатъчност<br>Азотемия<br>Полиурия<br>Полакиурия  | Редки<br><br>Редки<br>Редки<br>Редки   |
| Нарушения на<br>възпроизводителната система<br>и гърдата | Еректилна<br>дисфункция   | Не чести   |
| Вродени, фамилни и<br>генетични нарушения                | Вродени артериални<br>малформации<br>Ихтиоза  | Редки<br>Редки   |



|   |  |  |
|---|--|--|
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                          | Гръдна болка<br>Периферен оток<br>Физическо<br>неразположение<br>Необичайно чувство<br>Оток<br>Умора | Не чести<br>Не чести<br>Не чести<br>Не чести<br>Редки<br>Редки |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | Наранявания  | Редки  |

**Реакции, наблюдавани по времена пост-маркетинговия период или клинични проучвания IV фаза**

По долу са представени допълнителните значими нежелани събития по време на лечението с трандолаприл, съгласно системно-органната класификация:

| Системо-органна класификация                                    | Нежелана реакция  |
|---|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система                          | Агранулоцитоза<br>Панцитопения  |
| Нарушения на нервната система                                   | Преходен исхемичен пристъп<br>Мозъчен кръвоизлив<br>Нарушение на равновесието   |
| Съдови нарушения  | AV-блок<br>Сърдечен арест<br>Аритмия  |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  | Бронхоспазм   |
| Стомашно-чревни нарушения<br>Хепато-билиарни нарушения          | Илеус<br>Панкреатит<br>Жълтеница  |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | Алоpecia<br>Уртикария<br>Синдром на Stevens-Johnson<br>Токсична епидермална<br>некролиза  |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Миалгия   |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | Пирексия  |
| Изследвания   | Повишение на креатинина в<br>кръвта<br>Повишение на алкалната<br>фосфатаза в кръвта<br>Повишение на кръвната урея<br>Повишение на лактат<br>деhidрогеназата в кръвта<br>Електролитни нарушения<br>Хиперкалиемия |



|  |   |
|--|---|
|  | Хиперурикемия<br>Отклонения в лабораторните изследвания<br>Отклонение в чернодробните функционални тестове<br>Понижение броя на тромбоцитите<br>Повишение на трансаминазите<br>Понижение на хемоглобина<br>Понижение на хематокрита |
|--|---|

**Представените по-долу нежелани събития са характерни за цялата група на ACE-инхибиторите**

| Системо-органна класификация                   | Нежелана реакция                              |
|--|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система         | Хемолитична анемия                            |
| Нарушения на нервната система                  | Обърканост                                    |
| Нарушения на очите                             | Замъглено зрение                              |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Синузит<br>Ринит<br>Глосит                    |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан         | Еритема мултиформе<br>Псориазиформен дерматит |

#### 4.9 Предозиране

По време на клиничните проучвания са прилагани дози до 16 mg, които са понасяни добре. Няма опит с предозиране. В случай на предозиране, при скорошен прием е необходимо да се предприемат мерки за изпразване на стомашното съдържимо. Необходимо е проследяване на кръвното налягане и повишаване на вътресъдовия обем в случай на хипотония.

#### Симптоми

Очакваните симптоми при предозиране с ACE-инхибитори са тежка хипотония, шок, ступор, брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: C09AA10

Капсулите Gopten съдържат пред-лекарството ("prodrug") трандолаприл, който е не-пептиден ACE-инхибитор с карбоксилна, но без сулфхидрилна група. Трандолаприл се абсорбира бързо, след което се хидролизира не-специфично до неговия мощен, дългодействащ метаболит трандолаприлат.

Трандолаприлат се свързва здраво и в зависимост от насищането с ACE.

Приемът на трандолаприл води до понижаване на концентрациите на ангиотензин II, алдостерон и атриален натриуретичен фактор, както и до повишаване на бързината на ренинова активност и концентрациите на ангиотензин I. По този начин



системата ренин-ангиотензин-алдостерон, която играе главна роля в регулацията на кръвния обем и кръвното налягане, и съответно има благоприятен антихипертензивен ефект.

Прилагането на обичайните терапевтични дози Gopten при хипертензивни пациенти води до явно понижение на кръвното налягане, както при легнало, така и при изправено положение на тялото. Антихипертензивният ефект настъпва след 1 час, като неговия максимален ефект е 8-12 часа и продължава до най-малко 24 часа.

Свойствата на трандолаприл обясняват получените резултати по отношение на регресията на хипертрофията на сърцето с подобряване на диастолната функция и артериалния комплайнс при хора. Освен това, е наблюдавано и намаляване на съдовата хипертрофия при животни.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Трандолаприл се абсорбира много бързо след перорално приложение. Абсорбираното количество отговаря на 40 до 60% от приетата доза и не се влияе от приема на храна.

Пиковата плазмена концентрация на трандолаприл се достига 30 минути след приложението. При здрави доброволци, трандолаприл се елиминира бързо от плазмата, като неговият среден полуживот е по-малък от един час.

Трандолаприл се хидролизира до трандолаприлат, който е специфичен АСЕ-инхибитор. Абсолютната бионаличност на трандолаприлат след прием на трандолаприл е около 13%. Количеството на образувания трандолаприлат не се променя от приема на храна. Пиковата плазмена концентрация на трандолаприлат се достига след 3 до 8 часа.

Свързването на трандолаприл с плазмените протеини е около 80 и не зависи от концентрацията. Той се свързва с висок афинитет към АСЕ, по модела на насищане. Основната част от циркулиращия трандолаприлат също е свързана със свободния (ненаситен) албумин.

При многократно приложение на трандолаприл, равновесно състояние за трандолаприлат се достига за около четири дни, както при здрави доброволци, така и при по-млади или в напреднала възраст пациенти с хипертония. При равновесно състояние, ефективният полуживот на трандолаприлат е между 15 и 23 часа, включващ малка фракция от приетия продукт, вероятно отразяваща свързването с плазмени и тъканен АСЕ. Крайното време на полуелиминиране е между 47 и 98 часа, в зависимост от приетата доза. Тази крайна фаза вероятно отразява кинетиката на свързването/разделянето на комплекса трандолаприлат/АСЕ.

Около 9-14% от приетата доза трандолаприл се отделя като трандолаприлат в урината. След перорално приложение на белязан продукт при хора, 33% от радиоактивността се открива в урината и 66% в изпражненията.

Бъбречният клирънс на трандолаприлат варира от 0,5 до 4 литра за час, в зависимост от дозата. Бъбречният клирънс на трандолаприлат е пропорционален на креатининовия клирънс. Въпреки това, при многократно приложение при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, равновесното състояние също се достига средно за 4 дни, независимо от степента на бъбречната недостатъчност.



## Специални популации:

### *Възраст и пол*

Фармакокинетиката на трандолаприл е изследвана при пациенти в напреднала възраст (над 65 години) и от двата пола. Плазмената концентрация на трандолаприл е повишена при пациентите в напреднала възраст с хипертония, но плазмената концентрация на трандолаприлат и инхибиращата АСЕ активност е подобна при възрастните и по-млади пациенти с хипертония. Фармакокинетиката на трандолаприл и трандолаприлат, както и инхибиращата АСЕ активност е подобна при мъжете и жените в напреднала възраст с хипертония.

### *Бъбречна недостатъчност*

В сравнение с нормалните индивиди, плазмените концентрации на трандолаприл и трандолаприлат са почти два пъти по-високи, а бъбречният клирънс намален с около 85% при пациентите с креатининов клирънс под 30 ml/min и тези на хемодиализа. При пациентите с бъбречно увреждане се препоръчва промяна (адаптиране) на дозата.

### *Чернодробна недостатъчност*

След перорално приложение при пациенти с лека до умерена алкохолна цироза, плазмените концентрации на трандолаприл и трандолаприлат са били съответно девет и два пъти по-високи от тези при нормалните индивиди, без това да е свързано с промяна в инхибиращата АСЕ активност. При пациентите с чернодробна недостатъчност се препоръчва обмисляне прима на по-ниски дози.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията върху острата токсичност на трандолаприл и неговия активен метаболит трандолаприлат при перорално приложение, проведени при плъхове и мишки, показват, че и двете съставки са нетоксични, като стойностите на LD50 са съответно LD50 > 4000 mg/kg и LD50 > 5000 mg/kg.

Токсичността при многократно перорално приложение е оценена при плъхове и кучета, в проучвания с продължителност съответно до 8 и 12 месеца. Основните находки при тези проучвания са били анемия (при дози 20 mg/kg/дневно и повече при плъхове в 30-дневно проучване и 25 mg/kg/дневно и повече при 6-месечно проучване при кучета), стомашно дразнене и улцерации (при дози 20 mg/kg/дневно и повече при плъхове в 30-дневно проучване и 125 mg/kg/дневно и повече при 6-месечно проучване при кучета) и бъбречни лезии (при дози 20 mg/kg/дневно и повече при плъхове в 30-дневно проучване и 10 mg/kg/дневно при 30-дневно проучване при кучета). Бъбречни лезии са наблюдавани и при 6-месечно приучване при плъхове и кучета (съответно при дози от 0.25 и 25 mg/kg/дневно); тези промени са били обратими при преустановяване на лечението.

Проучванията върху репродуктивната токсичност са показали ефекти върху бъбречното развитие на потомството, с повишена честота на разширение на бъбречното легенче; това е наблюдавано при дози от 10 mg/kg/дневно и повече при плъхове, но без връзване на нормалното развитие на потомството.

Трандолаприл не е показал мутагенен или карциногенен потенциал.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Капсулно съдържимо:

Царевично нишесте

Лактоза монохидрат

Повидон

Натриев стеарил фумарат.

#### Състав на капсулата:

Желатин

Титанов диоксид E171

Жълт железен оксид E172

Еритрозин E127

Натриев лаурилсулфат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

4 (четири) години.

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

Да се съхранява при температура под 25°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PVDC/Al или алуминиева календарна опаковка, съдържаща 28 или 56 капсули.

Тип III безцветна стъклена бутилка, съдържаща 250 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ABBOTT GmbH & Co. KG

Max-Planck-Ring 2,

65205 Wiesbaden,

Германия

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

11 февруари 1998/ 17 септември 2003

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юли 2008 година.

