

Souhrn údajů o přípravku

1. Název přípravku

Gopten 0,5 mg tvrdé tobolky

Gopten 2 mg tvrdé tobolky

2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna tvrdá tobolka obsahuje trandolaprilum 0,5 mg, resp. 2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. Léková forma

Tvrdá tobolka

Popis přípravku:

Gopten 0,5 mg: tvrdé, želatinové tobolky se spodní částí červenou, vrchní částí světle žlutou, obsahující bílý prášek.

Gopten 2 mg: tvrdé, želatinové tobolky se spodní i vrchní částí červenou, obsahující bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Esenciální hypertenze
- Dysfunkce levé komory po infarktu myokardu
Bylo prokázáno, že trandolapril zlepšuje přežívání po infarktu myokardu u pacientů s dysfunkcí levé komory (ejekční frakce $\leq 35\%$) s projevy srdečního selhávání i bez nich a/s reziduální ischemií i bez ní.
Dlouhodobá léčba trandolaprilem významně snižuje celkovou kardiovaskulární mortalitu.
Významně se snižuje riziko náhlé smrti a výskyt těžkého či rezistentního srdečního selhání.
- Symptomatická léčba městnavého srdečního selhávání

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání

Dospělí

Hypertenze

U dospělých pacientů neužívajících diuretika bez městnavého srdečního selhávání a bez insuficience jater či ledvin se doporučená úvodní dávka pohybuje od 0,5 mg do 1 mg až 2 mg 1x denně. Příslušníci černé rasy typicky vyžadují úvodní dávku 2 mg. Jen malá část pacientů dosahuje terapeutickou odpověď při dávce 0,5 mg. Dávka se má postupně zdvojnásobovat v intervalech od jednoho do čtyř týdnů v závislosti na odpovědi pacienta, maximálně však na 4 mg denně.

Obvyklá udržovací dávka je 1 mg - 4 mg 1x denně. Pokud je reakce pacienta na dávku 4 mg trandolaprilu

denně nedostačující, pak by měla být zvážena kombinovaná léčba diuretiky a/ nebo blokátory kalciového kanálu.

Pacienti s dysfunkcí levé komory po infarktu myokardu

U pacientů po infarktu myokardu smí být léčba zahájena nejdříve třetí den. Léčba má být zahájena denní dávkou pohybující se od 0,5 do 1mg.

Dávka se postupně zvyšuje až na maximální denní dávku 4 mg 1x denně.

Pokud se projeví symptomy nesnášenlivosti, jako je symptomatická hypotenze, pak se může zvyšování dávky dočasně pozastavit.

Dojde-li k hypotenzii, pak veškerá doprovodná hypotenzní terapie (např.: vazodilatátory, včetně nitrátů a diuretik viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1) musí být pečlivě zvážena a pokud je to možné, dávkování těchto léků sníženo.

Dávka trandolaprilu by měla být snížena pouze tehdy, pokud předchozí opatření nebyla dostatečně účinná nebo nebyla možná.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Gopten nebyla u dětí stanovena.

Starší populace

Dávkování u starších pacientů je shodné s dávkováním u pacientů v produktivním věku.

U starších pacientů s normální funkcí jater a ledvin není nutné snížení dávky.

Zvláštní opatrnosti je třeba u starších pacientů se současným užíváním diuretik, s městnavým srdečním selháním či selháním jater nebo ledvin. Dávka se zvyšuje v závislosti na reakci krevního tlaku.

Srdeční selhávání

U hypertenzních pacientů, u nichž se současně vyskytuje městnavé srdeční selhávání s nebo bez přidružené renální insuficience, byla při léčbě ACE inhibitory pozorována systémová hypotenze. U těchto pacientů by léčba měla být započata dávkou od 0,5 mg do 1 mg trandolaprilu 1x denně, vždy pod bedlivým dozorem lékaře.

Předchozí diuretická léčba

U pacientů, u nichž hrozí stimulace renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. pacienti s deplecí vody a sodíku), se doporučuje ukončit diuretickou léčbu alespoň 2 nebo 3 dny před zahájením léčby trandolaprilem z důvodu snížení možnosti vzniku systémové hypotenze. Začíná se s dávkou 0,5 mg trandolaprilu 1x denně. V případě potřeby lze později v léčbě diuretiky pokračovat.

Porucha funkce ledvin

U dospělých a starších pacientů s clearance kreatininu 30 až 70 ml/min jsou doporučené obvyklé dávky pro dospělé a starší pacienty.

U pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml/min se doporučuje redukce počáteční dávky trandolaprilu (tj. počáteční dávka 0,5 mg) a poté postupné zvyšování dávky do doby, než bude dosažen požadovaný účinek. U těchto pacientů musí být léčba pod pečlivým dohledem lékaře.

U pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutná úprava počáteční dávky.

Dialýza

Není známo, zda mohou být trandolapril nebo trandolaprilát eliminovány dialýzou. Lze však předpokládat, že dialýzou lze z cirkulace odstranit aktivní složku – trandolaprilát, což může vyústit v případnou nižší kontrolu nad krevním tlakem pacienta. Z tohoto důvodu je nutné pečlivé monitorování krevního tlaku u pacienta v průběhu dialýzy a, vyžaduje-li to situace, i upravit dávkování trandolaprilu.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí je výrazně sníženo metabolické odbourávání mateřské složky – trandolaprilu i jeho aktivního metabolitu – trandoprilátu, což vede k výraznému vzestupu

plazmatických koncentrací trandolaprilu a v nižším rozsahu i vzestupu plazmatických koncentrací trandolaprilátu. Léčba se proto zahajuje dávkou 0,5 mg trandolaprilu jednou denně, vždy pod pečlivým dohledem lékaře.

Způsob podání

Tobolku polykejte nerozkousanou. V případě potřeby ji zapijte sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jakékoli další ACE-inhibitory.
- Předchozí výskyt angioedému spojeného s podáváním ACE inhibitoru.
- Dědičný/idiopatický angioedém.
- Současné užívání s kombinací sakubitril/valsartan (viz body 4.4 a 4.5). Trandolapril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- Současné užívání přípravku Gopten s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Trandolapril by neměli užívat pacienti s aortální stenózou či obstrukcí výtoku z levé komory.

Anafylaktoidní a pravděpodobně související reakce

Desenzibilizace

U pacientů léčených ACE inhibitory, jimž je současně podávána desenzibilizační léčba proti zvířecím jedům, se může rozvinout anafylaktoidní reakce (v některých případech život ohrožující).

Aferéza lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL)

U pacientů léčených ACE inhibitory, kterým byla současně provedena LDL aferéza, byly zaznamenány případy život ohrožujících anafylaktoidních reakcí.

Porucha jaterních funkcí

Trandolapril je proléčivo, které je na svou aktivní substanci metabolizováno v játrech. Zvláštní opatrnosti a pečlivého sledování je proto potřeba u pacientů s poruchou funkce jater.

Symptomatická hypotenze

U pacientů s nekomplikovanou hypertenzí byl výjimečně pozorován vznik systémové hypotenze po počáteční dávce i po zvyšování dávek trandolaprilu. Tuto reakci lze častěji nalézt u pacientů s deplecí tekutin a solí v důsledku dlouhodobé terapie diuretiky, diety s omezením soli, dialýzy, průjmu či zvracení. U těchto pacientů je proto potřeba terapii diuretiky přerušit a upravit depleci tekutin a/ nebo solí ještě před zahájením léčby trandolaprilem.

Agranulocytóza a úbytek kostní dřeně

U pacientů užívajících ACE inhibitory byla pozorována agranulocytóza a úbytek elementů v kostní dřeni. Riziko neutropenie se zdá být závislé na dávce a typu ACE inhibitoru a závisí na klinickém stavu pacienta. Tyto reakce se vyskytují častěji u pacientů s poruchou renálních funkcí, zejména u pacientů trpících vaskulárními kolagenózami. U pacientů s vaskulárními kolagenózami (jako např. lupus erythematodes, sklerodermie) je třeba zvážit pravidelné sledování počtu krevních buněk a hladin proteinů v moči zvláště pokud jsou spojeny s poškozením renálních funkcí a doprovodnou terapií, především kortikosteroidy a antimetabolity. Po ukončení léčby ACE inhibitory tyto příznaky vymizí.

Hypersenzitivita/angioedém

Trandolapril může způsobit angioedém, který zahrnuje otoky tváří, končetin, jazyka, hlasivek a /nebo hrtanu. Výskyt angioedému při užívání ACE inhibitorů je vyšší u příslušníků černé rasy než u jiných ras. U pacientů léčených ACE inhibitory byl také zaznamenán střevní angioedém. Tuto skutečnost je třeba

vzít v úvahu u pacientů léčených trandolaprilem, u nichž se objeví bolesti břicha (spojené s nauseou či zvracením nebo bez těchto obtíží). U pacientů s angioedémem se musí okamžitě přerušit léčba trandolaprilem a musí být sledováni až do ústupu angioedému.

Angioedém tváře obvykle ustoupí spontánně. Edém, který postihuje nejenom tvář, ale i hlasivky, může být život ohrožující kvůli riziku obstrukce dýchacích cest.

Při angioedému jazyka, hlasivek nebo hrtanu se musí okamžitě subkutánně podat 0,3 až 0,5 ml roztoku adrenalinu (1:1000) spolu s provedením dalších přiměřených terapeutických opatření.

Kombinace trandolaprilu s přípravkem obsahujícím sakubitril/valsartan je kvůli zvýšenému riziku vzniku angioedému kontraindikovaná (viz bod 4.3). Léčba přípravkem obsahujícím kombinaci sakubitril/valsartan nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin po užití poslední dávky trandolaprilu. Při ukončení léčby kombinací sakubitril/valsartan nesmí být po 36 hodin po poslední dávce zahájena léčba trandolaprilem (viz body 4.3 a 4.5). Současné užití ACE inhibitorů s jinými inhibitory NEP (např. s racekadotrilem) může také zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.5). Proto je třeba u pacientů léčených trandolaprilem provádět před zahájením léčby inhibitory NEP (např. racekadotrilem) pečlivé hodnocení přínosů a rizik léčby.

Pacienti podstupující souběžnou léčbu inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) nebo vildagliptinem mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením dýchání nebo bez něj) (viz bod 4.5).

Pacienti s renovaskulární hypertenzí

ACE inhibitory se mohou podávat až do vykonání kurativní léčby, anebo v případě, že tato léčba nebude provedena. Riziko těžké arteriální hypotenze a renální insuficience je v případě léčby ACE inhibitory zvýšené u pacientů s preexistující unilaterální anebo bilaterální stenózou renální artérie. Diuretika mohou toto riziko dále zvyšovat. Ztráta funkce ledvin se může vyskytnout i při malých změnách sérového kreatininu, a to dokonce i u pacientů s unilaterální stenózou renální artérie. U těchto pacientů má léčba začínat v nemocnici, pod důkladným lékařským dohledem, nízkými dávkami a s opatrnou úpravou dávky. Léčba diuretiky musí být přerušena a v prvních týdnech léčby je zapotřebí sledovat funkce ledvin a hodnotu draslíku v séru.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Obecné

U některých pacientů užívajících diuretika, zvláště pokud byla tato léčba zavedena nedávno, se při započetí léčby trandolaprilem může objevit excesivní pokles krevního tlaku.

Poškození ledvin

U pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min je zapotřebí redukce dávek trandolaprilu a je u nich nutné pečlivé sledování renálních funkcí.

U pacientů s renální insuficiencí, městnavým srdečním selháváním, unilaterální nebo bilaterální stenózou arteria renalis. se solitární ledvinou nebo po transplantaci ledviny existuje riziko poškození renálních funkcí. U některých hypertoniků bez zjevného preexistujícího postižení ledvin se může objevit zvýšení močovinového dusíku v krvi a zvýšení kreatininu v séru, jestliže je trandolapril užíván současně s diuretiky. Zejména u pacientů s existujícím selháním ledvin nebo užívajících relativně vysoké dávky ACE inhibitorů se může objevit proteinurie.

Hyperkalemie

Během léčby inhibitory ACE může dojít k hyperkalemii. K pacientům s rizikem rozvoje hyperkalemie

patří pacienti s poruchou funkce ledvin, diabetes mellitus, hypoaldosteronismem nebo pacienti souběžně užívající draslík šetřící diuretika, potravinové doplňky obsahující draslík nebo náhradu soli obsahující draslík a také pacienti užívající jiné účinné látky související se zvýšenou hladinou draslíku v séru (např. heparin nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol). Pokud je souběžně používání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).

Kašel

Během léčby ACE inhibítorem se může objevit suchý neproduktivní kašel, který po vysazení léčby vymizí.

Chirurgie/anestezie

V případě chirurgického zákroku či při použití anestetik s hypotenzními účinky může trandolapril blokovat tvorbu angiotenzinu II závislou na uvolnění reninu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost trandolaprilu u dětí nebyla studována.

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností v těhotenství. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti zahájit jinou léčbu (viz bod 4.3, 4.6).

Kojení

Podávání trandolaprilu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

Ostatní

U pacientů léčených LDL (lipoproteiny s nízkou denzitou) aferézou za použití dextran sulfátu může dojít k život ohrožující anafylaktické reakci.

U pacientů podstupujících desenzibilizační terapii proti hmyzím jedům (například včelí nebo vosí bodnutí) může dojít při současném podání ACE inhibitoru k rozvoji život ohrožující anafylaktické reakce (například výrazný pokles krevního tlaku, dechové obtíže, zvracení, alergické kožní reakce).

Pacienty, u kterých je LDL aferéza nebo desenzibilizační terapie proti hmyzím jedům nezbytná, je třeba převést z ACE inhibitorů na náhradní přípravky.

Pomocné látky se známým účinkem

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory NEP

Současné podání trandolaprilu s přípravkem obsahujícím sakubitril/valsartan je kontraindikováno, protože současná inhibice neprilysinu (NEP) a ACE může zvýšit riziko angioedému. Léčba přípravkem obsahujícím kombinaci sakubitril/valsartan nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin po užití poslední dávky trandolaprilu. Léčba trandolaprilem nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin po poslední dávce kombinace sakubitril/valsartan (viz body 4.3 a 4.4). Současné užití jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a trandolaprilu může také zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.4).

Terapie diuretiky

Kombinace s diuretiky nebo jinými antihypertenzivy může zesílit antihypertenzní odpověď na trandolapril. Léky s antiadrenergním účinkem mohou být kombinovány s trandolaprilem jen pod pečlivým dohledem.

Kalium šetřící diuretika (spironolakton, amilorid, triamteren) nebo suplementy kalia mohou zvýšit riziko hyperkalémie, zvláště v případě selhávání ledvin. V randomizované, placebem kontrolované studii TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluations) byla u pacientů s reziduální systolickou dysfunkcí levé komory po infarktu myokardu ve skupině léčené trandolaprilem zaznamenána hyperkalémie jako nežádoucí účinek a 5% pacientů (ve 0,2% související s léčbou) a u 3% (nesouvisející) ve skupině užívající placebo. 80 % pacientů ve skupině dostávalo diuretika (viz bod 4.4).

Trandolapril může zmírnit ztráty kalia způsobené thiazidovými typy diuretik.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol)

Pacienti souběžně užívající kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Terapie antidiabetiky

Jako u všech ACE inhibitorů může současné užívání s antidiabetiky (insulin či perorální hypoglykemizující léky) vést ke zvýšení hypoglykemizujícího účinku těchto látek a tím k vyššímu riziku hypoglykémie.

Lithium

Trandolapril může snížit eliminaci lithia. Je zapotřebí sledovat hladinu lithia v séru.

Jiné

U pacientů léčených ACE inhibitory byly zaznamenány anafylaktoidní reakce během dialýzy přes vysokoprůtokovou polyakrylonitril-metalylsulfátovou membránu. Stejně jako u jiných antihypertenziv ze stejné skupiny je potřeba zabránit této kombinaci při předepisování ACE inhibitorů dialyzovaným pacientům.

Podobně jako u všech antihypertenziv mohou nesteroidní antiflogistika (mezi které patří kyselina acetylsalicylová užívaná ve velkých dávkách jako protizánětlivé léčivo např. pro úlevu od bolesti) snížit antihypertenzní účinek trandolaprilu. Při nasazení nebo naopak vysazení jakéhokoliv nesteroidního antiflogistika pacientovi, který užívá trandolapril, jsou nutné častější kontroly krevního tlaku.

Nesteroidní antiflogistika včetně kyseliny acetylsalicylové, není-li podávána v nižších dávkách jako inhibitor shlukování krevních destiček, by neměla být podávána spolu s ACE inhibitory pacientům se srdečním selháním.

ACE inhibitory mohou zvyšovat antihypertenzní účinek některých inhalačních anestetik.

Současné podávání ACE inhibitorů s allopurinolem, cytostatiky, imunosupresivy, systémovými kortikoidy nebo prokainamidem může zvýšit riziko leukopenie. Antacida mohou způsobit sníženou biologickou dostupnost ACE inhibitorů.

Alkohol zvyšuje riziko hypotenze.

Antihypertenzní účinky ACE inhibitorů mohou být sníženy působením sympatomimetik. Pacienti musí být pečlivě sledováni.

Podobně jako u všech antihypertenziv zvyšuje kombinace s neuroleptiky nebo tricyklickými antidepresivy riziko ortostatické hypotenze.

U pacientů s dysfunkcí levé komory po infarktu myokardu nebyly při současném užívání trandolaprilu s trombolitiky, kyselinou acetylsalicylovou, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, nitráty, antikoagulancii nebo digoxinem pozorovány žádné klinické interakce.

U kombinace trandolaprilu s cimetidinem nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

Zlato: U pacientů léčených současně ACE inhibitory a injekčním zlatem (natrium-aurothiomalát) byly vzácně hlášeny nitroidní reakce (symptomy zahrnující flushing obličeje, neuseu, zvracení a hypotenzi).

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Cyklosporin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Studie na interakce byly prováděny pouze u dospělé populace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3, 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou průkazné, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, měly by být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální sehnání, hypotenzi, hyperkalémii). Pokud došlo k expozici t od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi.

Kojení

Podávání trandolaprilu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vychází-li se z farmakologických vlastností trandolaprilu, není očekáván žádný zvláštní efekt.

Nicméně u některých jedinců mohou mít ACE inhibitory vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje, zvláště při započetí terapie, při přechodu z jiné medikace nebo v případě současného požití alkoholu. Z tohoto důvodu po podání první dávky nebo při postupném zvyšování dávek se několik hodin nedoporučuje řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v průběhu klinických studií, během postmarketingového sledování nebo v klinických studiích fáze IV.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny dle následující frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		- infekce horních cest dýchacích	- infekce močových cest - bronchitida - faryngitida		
Poruchy krve a lymfatického systému			- leukopenie - anémie - poruchy krevních destiček - poruchy bílých krvinek		- agranulocytóza - pancytopenie - snížení počtu krevních destiček
Poruchy imunitního systému			- hypersenzitivita		
Poruchy metabolismu a výživy			- hyperglykémie - hyponatrémie - hypercholesterolemie - hyperlipidémie - hyperurikémie - dna - anorexie - zvýšená chuť k jídlu - abnormální hodnoty enzymů		- hyperkalémie
Psychiatrické poruchy		- nespavost - pokles libida	- halucinace - deprese - poruchy spánku - úzkost - agitovanost - apatie		
Poruchy nervového systému	- bolest hlavy - závrať	- somnolence	- cévní mozková příhoda - synkopa - myoklonus - parestézie - migréna - migréna bez aury - dysgeusie		- transitorní ischemická ataka - krvácení do mozku - poruchy rovnováhy
Poruchy oka			- blefaritida - edém spojivky - poruchy zraku - oční poruchy		
Poruchy ucha a labyrintu		- vertigo	- tinnitus		

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Srdeční poruchy		- palpitace	- infarkt myokardu - ischemie myokardu - angina pectoris - srdeční selhání - komorová tachykardie - tachykardie - bradykardie		- atrioventrikulární blokáda - srdeční zástava - arytmie
Cévní poruchy	- hypotenze	- návaly horka	- hypertenze - angiopatie - ortostatická hypotenze - periferní cévní poruchy - křečové žíly		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	- kašel	- zánět horních cest dýchacích - kongesce horních cest dýchacích	- dyspnoe - epistaxe - zánět faryngu - orofaryngeální bolest - produktivní kašel - dýchací potíže		- bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy		- nausea - průjem - gastrointestinální bolest - zácpa - gastrointestinální poruchy	- hemateméze - gastritis - bolesti břicha - zvracení - dyspepsie - sucho v ústech - flatulence		- ileus - pankreatitis
Poruchy jater a žlučových cest			- hepatitis - hyperbilirubinémie		- žloutenka - abnormální funkční jaterní testy
Poruchy kůže a podkožní tkáně		- vyrážka - pruritus	- angioedém - hyperhidróza - psoriáza - ekzém - akné - suchá kůže - poruchy kůže		- Stevens-Johnsonův syndrom - toxická epidermální nekrolýza - alopecie - kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		- bolesti zad - svalové spasmy - bolesti v končetinách	- artralgie - bolesti v kostech - osteoartritida		- myalgie
Poruchy ledvin a močových cest			- selhání ledvin - azotémie - polyurie - polakisurie		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		- erektilní dysfunkce			

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Vrozené, familiární a genetické vady			- vrozená arteriální malformace - ichthyosis		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	- astenie	- bolest na hrudi - periferní edém - malátnost - celkově neobvyklé pocity	- edém - vyčerpání		- pyrexie
Vyšetření					- pokles počtu krevních destiček - vzestup kreatininu v krvi - vzestup alkalické fosfatázy v krvi - vzestup močoviny v krvi - vzestup laktátdehydrogenázy v krvi - vzestup aspartátaminotransferázy - vzestup alaninaminotransferázy - vzestup jaterních enzymů - abnormality v elektrokardiogramu - vzestup transamináz - pokles hemoglobinu - pokles hematokritu
Poranění, otravy a procedurální komplikace			- poranění		

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při užití ACE inhibitorů jakožto skupiny léků (tzv.class-effect) s frekvencí *není známo*:

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	hemolytická anémie eosinofilie a/ nebo zvýšená hladina antinukleárních protilátek
Poruchy nervového systému	stavy zmatenosti
Poruchy oka	zastřené vidění
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	- sinusitida - rinitida - glositida
Gastrointestinální poruchy	střevní angioedém

Poruchy kůže a podkožní tkáň	- erythema multiforme - psoriatické dermatitis
------------------------------	---------------------------------------------------

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky předávkování jsou závažná hypotenze, šok, stupor, bradykardie, poruchy v hladinách elektrolytů a renální selhání.

Léčba

Po požití nadměrné dávky má být pacient důkladně sledován, nejlépe na jednotce intenzivní péče. Je zapotřebí časté sledování hladiny elektrolytů a kreatinu v séru. Léčebný postup závisí na závažnosti příznaků. Pokud od požití nadměrné dávky uplynula krátká doba, opatření jsou zaměřena na eliminaci trandolaprilu (vyvolání zvracení, výplach žaludku, podání adsorbentů a síranu sodného).

V případě symptomatické hypotenze je potřeba uložit pacienta do šokové polohy a co nejdříve se má podat fyziologický roztok anebo použít jiné způsoby zvýšení plazmatického objemu. Měla by se zvážit podání angiotenzinu II. Bradykardie nebo těžké vazovagální reakce by se měli léčit atropinem. Mělo by se zvážit použití kardiostimulátoru. Není známo, zda se trandolapril dá z těla eliminovat hemodialýzou.

Pro předávkování trandolaprilem neexistuje žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory

ATC kód: C09A A10

Přípravek Gopten obsahuje proléčivo trandolapril, non-peptidový ACE inhibitor s karboxylovou skupinou, ale bez sulfhydrylové skupiny. Trandolapril je rychle vstřebáván a poté nespecificky hydrolyzován na silný aktivní dlouho působící metabolit trandolaprilát.

Trandolaprilát se silně váže na saturevatelnou složku ACE.

Užívání trandolaprilu způsobuje pokles koncentrací angiotenzinu II, aldosteronového a atriálního natriuretického faktoru, zvyšuje aktivitu reninu a koncentraci angiotenzinu I v plazmě. Trandolapril moduluje systém renin-angiotenzin-aldosteron, který hraje důležitou roli v regulaci objemu krve a krevního tlaku a v důsledku toho má příznivý antihypertenzní efekt.

Užívání trandolaprilu v běžných terapeutických dávkách vede u hypertenzních pacientů k výraznému poklesu krevního tlaku v poloze vleže i vestoje. Antihypertenzní účinek je patrný už po první hodině, s maximem mezi osmi až dvanácti hodinami a přetrvává nejméně 24 hodin. Výsledky působení trandolaprilu na organismus člověka, jako je regrese hypertrofie myokardu, zlepšení diastolických funkcí a zlepšení arteriální poddajnosti u lidí, si vysvětlujeme jeho vlastnostmi. Regrese hypertrofie cévní stěny byla pozorována také u zvířat.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je trandolapril velmi rychle vstřebán a maximálních plazmatických koncentrací dosahuje zhruba za hodinu po podání. Absolutní biologická dostupnost trandolaprilu je přibližně 10%.

Distribuce a biotransformace

Trandolapril je hydrolyzován na dvojsytný aktivní metabolit trandolaprilát. Středních hodnot vrcholové plazmatické koncentrace trandolaprilátu je dosaženo přibližně za 3-8 hodin. Absolutní biologická dostupnost trandolaprilátu po podání trandolaprilu je asi 13 %. Příjem potravy nemá vliv na C_{max} ani na AUC trandolaprilátu.

V plazmě je trandolapril vázán asi z 80 % na plazmatické bílkoviny a tento podíl nezávisí na jeho koncentraci. Distribuční objem trandolaprilu je kolem 18 litrů. Vazba trandolaprilátu je závislá na jeho koncentraci, pohybuje se v rozmezí od 65 % při 1000 ng/ml do 94 % při 0,1 ng/ml, což ukazuje na saturaci vazby se stoupající koncentrací. U zdravých dobrovolníků mizí trandolapril z plazmy rychle při středním poločase kratším než jedna hodina.

V průběhu mnohočetného podávání trandolaprilu je ustáleného stavu trandolaprilátu dosaženo v období asi čtyř dnů jak u zdravých dobrovolníků, tak u mladých i starších hypertoniků. V ustáleném stavu se efektivní poločas trandolaprilátu pohybuje v rozmezí 15 a 23 hodin, což zahrnuje i malou frakci podané látky, která pravděpodobně představuje část vázanou v plazmě a tkáních.

Eliminace

Po perorálním podání je u člověka vylučována radioaktivně značená látka z 33 % močí a 66 % stolicí. Asi 9-14 % podané dávky trandolaprilu je vyloučeno močí ve formě trandolaprilátu. Zanedbatelná část trandolaprilu je vylučována močí v nezměněné formě (< 0,5 %). Celková plazmatická clearance trandolaprilu a trandolaprilátu je u intravenózních přibližně 2 mg dávek asi 52 litrů za hodinu u trandolaprilu a 7 litrů za hodinu u trandolaprilátu. Renální clearance trandolaprilátu se v závislosti na dávce pohybuje v rozmezí 0,15 - 4 litry za hodinu.

Zvláštní skupiny pacientů:

Pediatrická populace: Farmakokinetika trandolaprilu nebyla hodnocena u pacientů do 18 let věku.

Starší populace a rozdíly mezi pohlavími: Farmakokinetika trandolaprilu byla zkoumána i u starších pacientů (nad 65 let) a obou pohlaví. Plazmatická koncentrace trandolaprilu je u starších hypertoniků zvýšená, ale plazmatická koncentrace trandolaprilátu a inhibice aktivity ACE je u mladých i starších hypertoniků podobná. Farmakokinetika trandolaprilu a trandolaprilátu a inhibice aktivity ACE jsou

u starších mužských i ženských hypertoniků podobné.

Rasové odlišnosti: Odlišnosti ve farmakokinetice u příslušníků různých ras nebyly hodnoceny.

Pacienti s renální insuficiencí: Ve srovnání se zdravými jedinci jsou plazmatické koncentrace trandolaprilu a trandolaprilátu přibližně 2-krát vyšší a renální clearance je snížena přibližně o 85 % u pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml/min a u dialyzovaných pacientů. U pacientů s poruchou renálních funkcí je doporučena úprava dávkování.

Pacienti s insuficiencí jater: Po perorálním podání byly u pacientů s lehkou až středně těžkou alkoholickou cirhózou plazmatické koncentrace trandolaprilu 9-krát vyšší a u trandolaprilátu 2-krát vyšší než u zdravých jedinců, ale inhibice aktivity ACE nebyla ovlivněna. U pacientů s insuficiencí jater by mělo být zváženo podání nižších dávek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogeneze, mutogeneze, poruchy plodnosti

Studie reprodukční toxicity prokázaly u mláďat vliv na vývoj ledvin projevující se zvýšeným výskytem dilatace ledvinných pánviček, ke které docházelo při dávkování od 10 mg/kg/den u potkanů; tyto změny však nepostihly normální vývoj mláďat. Trandolapril neprokázal žádné mutagenní či kancerogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob, monohydrát laktosy, povidon 25, natrium-stearyl-fumarát, želatina, oxid titaničitý, erythrosin, žlutý oxid železitý, natrium-lauryl-sulfát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Gopten 0,5 mg: 2 roky

Gopten 2 mg: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr PVC-PVDC/Al, krabička

Velikost balení: Gopten 0,5 mg: 20, 28, 50 a 100 tobolek,
Gopten 2 mg: 14, 20, 28, 84 a 98 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Do 31. 12. 2022
Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irsko

Od 1. 1. 2023
Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. Registrační číslo

Gopten 0,5 mg: 58/067/95-A/C
Gopten 2 mg: 58/067/95-B/C

9. Datum první registrace / prodloužení registrace

Datum první registrace: 18. 1. 1995
Datum posledního prodloužení registrace: 26. 3. 2014

10. Datum revize textu

28. 7. 2022