

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гоптен 0,5 mg твърди капсули  
Gopten 0,5 mg capsules, hard

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 0,5 mg трандолаприл.  
Помощни вещества: всяка капсула съдържа 56,0 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 жълто капаче, съдържащи бели до почти бели гранули.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лека до умерена хипертония.

Левакамерна дисфункция след инфаркт на миокарда.

Установено е, че Гоптен 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 Гоптен намалява значително общата сърдечно-съдова смъртност. Той значително понижава риска от внезапна смърт и появата на тежка или резистентна сърдечна недостатъчност.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение

Дозировка

Възрастни

Хипертония

При възрастни пациенти без застойна сърдечна недостатъчност и без бъбречна или чернодробна недостатъчност, които не приемат диуретична терапия, препоръчаната начална доза е от 0,5 mg до 1 mg и до 2 mg като единична дневна доза. Пациенти с афроамерикански произход обикновено се нуждаят от 2 mg като начална доза. Доза от 0,5 mg достига терапевтичен отговор само при малка част от пациентите. Дозата трябва да се удвои постепенно на интервали от една до четири седмици, въз основа на отговора на пациента, до максимум 4 mg до 8 mg дневно.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9600166
Разрешение №	BG/MA/MB-95918
Одобрение №	11-06-2019



Обичайната поддържаща доза е от 1 mg до 4 mg като единична дневна доза. Ако отговорът на пациента е все още незадоволителен при доза от 4 mg до 8 mg, трябва да се обмисли комбинирана терапия с диуретик и/или калциев антагонист (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

#### *Левакамерна дисфункция след инфаркт на миокарда*

След инфаркт на миокарда, лечението може да бъде започнато не по-рано от третия ден. Началната дневна доза трябва да е от 0,5 mg до 1 mg. Тази доза трябва постепенно да се повишава до максимум 4 mg, 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 лекарствени продукти да бъде намалена.

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

#### Специални популации

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Гоптен в детска възраст не е установена.

##### *Пациенти в старческа възраст*

Дозата при пациенти в старческа възраст е същата като при пациенти в не-старческа възраст. Няма необходимост от редуциране на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна и чернодробна функции. Повишено внимание е необходимо при пациенти в старческа възраст на едновременно лечение с диуретици, застойна сърдечна недостатъчност, или бъбречна или чернодробна недостатъчност. Дозата трябва да се титрира според нуждите за контрол на кръвното налягане.

##### *Предшестващо диуретично лечение*

При пациенти в риск от стимулирана ренин-ангиотензин система (напр. пациенти със загуба на вода и натрий), диуретикът трябва да се спре 2 или 3 дни преди началото на терапията с 0,5 mg Гоптен, за да се намали вероятността от развитие на симптоматична хипотония. Диуретикът може да се прибави по-късно, ако е необходимо.

##### *Сърдечна недостатъчност*

При пациенти с хипертония, които имат застойна сърдечна недостатъчност със или без съпътстваща бъбречна недостатъчност, след лечението с АСЕ-инхибитори е наблюдавана симптоматична хипотония. При тези пациенти лечението трябва да започне с доза от 0,5 mg до 1 mg Гоптен веднъж дневно под строг медицински контрол.

##### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с креатининов клирънс от 30 до 70 ml/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 пониска доза Гоптен (т.е. начална доза 0,5 mg) и постепенно повишаване на дозата до постигане на желания ефект във времето. При тези пациенти лечението трябва да се извършва при редовно медицинско проследяване.

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

##### *Диализа*

Не е установено със сигурност дали Гоптен или трандолаприлат се отстраняват при диализа. Въпреки това би могло да се очаква, че диализата може да отстрани активния метаболит трандолаприлат от циркулацията, което да доведе до възможна загуба на контрол на кръвното налягане.



налягане. Поради това се изисква внимателно наблюдение на кръвното налягане на пациента по време на диализа и адаптиране на дозата, ако е необходимо.

#### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с тежко нарушена чернодробна функция, намаляването на метаболитния клирънс на Гоптен и активния метаболит трандолаприлат, води до голямо повишаване на плазмените нива Гоптен и в по-малка степен, до повишаване на нивата на трандолаприлат. Затова лечението с Гоптен трябва да започне с доза от 0,5 mg веднъж дневно под строго наблюдение.

#### **4.3 Противопоказания**

- Анамнеза за свръхчувствителност към активното вещество трандолаприл, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с прием на АСЕ-инхибитор.
- Наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Гоптен с алискирен-съдържащи лекарствени продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Едновременна употреба със сакубитрил/валсартан. Гоптен не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).

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

Гоптен не трябва да се прилага при пациенти с аортна стеноза или изходяща обструкция.

#### Анафилактоидни и възможно свързани реакции

##### Десензибилизация

Анафилактоидни реакции (в някои случаи животозастрашаващи) могат да се развият при пациенти, получаващи лечение с АСЕ-инхибитор и едновременна десензибилизация срещу животински отрови.

##### Ниско плътностна липопротеин (LDL)-афереза

Животозастрашаващите анафилактоидни реакции са забелязани, когато пациенти на LDL-афереза приемат АСЕ-инхибитори по същото време.

#### Увредена чернодробна функция

Тъй като Гоптен се метаболизира до своя активен метаболит в черния дроб, при пациенти с увредена чернодробна функция е необходимо повишено внимание и наблюдение.

#### Симптоматична хипотония

При пациенти с неусложнена хипертония е наблюдавана рядко симптоматична хипотония след началната доза Гоптен, както и след повишаване на дозата му. По-вероятно е тя да се появи при пациенти с дефицит на течности и сол при продължителна диуретична терапия, диетично ограничаване на солта, диализа, диария или повръщане. По тази причина при тези пациенти диуретичната терапия трябва да се спре и да се коригира дефицита на течности и сол преди началото на лечението с Гоптен.

#### Агранулоцитоза и костно-мозъчна супресия

При пациенти на лечение с АСЕ-инхибитори, са наблюдавани случаи на агранулоцитоза и потискане на костно-мозъчната функция. Изглежда, че рискът за неутропения е дозо- и типосвързан и зависи от клиничния статус на пациента. Тези реакции са по-чести при пациентите с бъбречно увреждане, особено такива със съдова колагеноза. Въпреки това 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 нарушения



на бъбречната функция и съпътстващо лечение, предимно с кортикостероиди и антимаболитни средства. Това състояние е обратимо след прекъсване на ACE-инхибитора.

#### Ангиоедем

Гоптен може да причини ангиоедем, който включва подуване на лицето, крайниците, езика, глотиса и/или ларинкса. Доказано е, че ACE-инхибиторите причиняват ангиоедем в по-голяма степен при афроамериканци, отколкото при пациенти с не-афроамерикански произход.

Докладван е и ангиоедем на червата при пациенти, лекувани с ACE-инхибитори. Това трябва да се има предвид при пациенти на Гоптен с коремна болка (с или без гадене и повръщане).

Пациенти с ангионевротичен оток трябва незабавно да преустановят терапията с Гоптен и да бъдат наблюдавани до отзвучаване на отока.

Ангионевротичен оток, ограничен до лицето, обикновено отзвучава спонтанно. Оток не само на лицето, но и на глотиса може да бъде животно-застрашаващ поради риска от обструкция на дихателните пътища.

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишения риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/ валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза трандолаприл. Лечение с трандолаприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

Ангионевротичен оток на езика, глотиса или ларинкса налага незабавно подкожно прилагане на 0,3-0,5 ml разтвор на епинефрин (1:1 000) заедно с други терапевтични мерки, които са подходящи.

#### Пациенти с реноваскуларна хипертония

ACE-инхибитори могат да бъдат използвани до прилагане на процедура за излекуване на реноваскуларната хипертония или в случаи, че процедурата не може да бъде извършена. Рискът от тежка артериална хипотония и бъбрена недостатъчност е увеличен, когато пациенти с предшестваща едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия са на терапия с ACE-инхибитори. Диуретиците може да увеличат риска допълнително. Дори при малки промени в серумния креатинин може да има загуба на бъбречна функция дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия. При тези пациенти лечението трябва да бъде започнато с ниски дози с постепенно титриране на дозата в болнични условия под постоянно медицинско наблюдение. Диуретичната терапия трябва да бъде спряна и да се мониторира в началните седмици на лечението бъбречната функция и серумния калий.

#### Общи

При някои пациенти, приемащи вече диуретици, особено в началото на лечението, спадането на кръвното налягане може да бъде значително при започване на терапия с Гоптен.

#### Бъбречно увреждане

Пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min могат да изискват намаляване на дозата Гоптен; тяхната бъбречна функция трябва да се наблюдава внимателно.

При пациенти с бъбречна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност или едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, единствен бъбрек или след бъбречна трансплантация съществува риск от увреждане на бъбречната функция. При някои пациенти с хипертония без очевидно предшестващо бъбречно заболяване може да се повишат кръвната урея и серумния



креатинин, когато Гоптен се прилага едновременно с диуретик. Може да се появи протеинурия особено при пациенти със съществуващо увреждане на бъбречната функция или при относително високи дози на АСЕ-инхибитори.

#### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Серумен калий

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

#### Кашлица

По време на лечението с АСЕ-инхибитор може да се появи суха и непродуктивна кашлица, която изчезва след прекратяване на терапията.

#### Хирургия/Анестезия

При пациенти с хирургични интервенции или по време на анестезия с лекарства, намаляващи кръвното налягане, Гоптен може да блокира образуването на ангиотензин II вторично на компенсаторното отделяне на ренин.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Гоптен при деца не е изследвана.

#### Бременност

Терапия с АСЕ-инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаване на лечението с АСЕ-инхибитори не се счита за крайно необходимо, терапията на пациентите, които планират забременяване, трябва да се смени с алтернативни антихипертензивни лекарствени средства с доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АСЕ-инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### Кърмещи майки

Поради това, че не е налична информация по отношение употребата на Гоптен по време на кърмене, Гоптен не се препоръчва и алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене са за предпочитане, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.



#### Помощни вещества

##### Лактоза

Това лекарство съдържа лактоза, следователно пациенти с редки наследствени форми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

##### Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

##### Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с Гоптен, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато Гоптен се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на Гоптен с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

##### Циклоспорин

При съпътстваща употреба на ACE инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

##### Хепарин

При съпътстваща употреба на ACE инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

##### Антидиабетни лекарствени продукти

Както при всички ACE-инхибитори, едновременното приложение с антидиабетни лекарства (инсулин или перорални хипогликемични средства) може да доведе до повишаване на ефекта на понижаване на глюкозата и по-висок риск от хипогликемия.

##### Литий

Гоптен може да намали елиминирането на литий. Нивата на серумния литий трябва да бъдат наблюдавани.

##### Ангиотензин II-рецепторни блокери, Алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно лекарство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

##### Други



Докладвани са анафилактични реакции към високо-пропускливи поли-акрило-нитрилни мембрани, прилагани при хемодиализа, при пациенти на АСЕ-инхибитори. Както и при други лекарства от този химичен клас, тази комбинация трябва да се избягва, когато се изписват АСЕ-инхибитори на пациенти на хемодиализа.

Както при всички антихипертензивни лекарства, НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози, като противовъзпалително лекарство, например за облекчаване на болката) могат да намалят антихипертензивния ефект на Гоптен. Трябва да се повиши наблюдението на кръвното налягане, когато се прибавя или се спира лечение с НСПВС при пациенти на Гоптен.

НСПВС, включително ацетилсалициловата киселина, освен ако се използва в по-ниски дози като инхибитор на тромбоцитната агрегация, трябва да се избягват при лечение с АСЕ инхибитори при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Хипотензивният ефект на определени инхалаторни анестетици може да бъде повишен от АСЕ-инхибиторите.

Алопуринол, цитостатици, имunosупресори, кортикостероиди за системно приложение или прокаинамид, може да повишат риска от левкопения, в случай на едновременно приложение с АСЕ-инхибитори.

Антиацидите може да понижат бионаличността на АСЕ-инхибиторите.

Алкохолът повишава риска от хипотония.

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

Както и при другите антихипертензивни лекарства, комбинацията с невролептици или трициклични антидепресанти повишава риска от ортостатична хипотония.

Едновременното приложение на АСЕ-инхибитор и mTOR (*mammalian target of rapamycin*) инхибитор (напр. temsirolimus, sirolimus, everolimus) може да увеличи риска от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Не са наблюдавани клинични взаимодействия при пациенти с левокамерна дисфункция след миокарден инфаркт, когато Гоптен е прилаган заедно с тромболитици, ацетилсалицилова киселина, бета-блокери, калциеви антагонисти, нитрати, антикоагуланти или дигоксин. Не са намерени значими клинични взаимодействия между Гоптен и циметидин.

Злато: Нитритни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) са били докладвани рядко при пациенти на лечение с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и придружаваща терапия с АСЕ инхибитор.

#### Специални популации

##### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Употребата на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не се препоръчва (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори е противопоказана по време на 2-ри триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).



Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след експозиция с АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; въпреки това леко повишаване на риска не може да се изключи. Лечението на пациентите, планиращи бременност трябва бъде сменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с АСЕ-инхибитори не се счита за крайно необходимо. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, да се започне друго алтернативно лечение.

Експозиция с АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър е известно, че индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). Ако експозицията е настъпила от втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония.

#### Кърмене

Тъй като няма информация за приложението на Гоптен по време на кърмене, Гоптен не се препоръчва през този период. За предпочитане са алтернативни лекарства с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородени или недоносени деца.

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

Фармокологичните свойства на Гоптен 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**

##### Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Изброените нежелани лекарствени реакции са били докладвани по време на клиничната фаза, пост маркетингово наблюдение или фаза IV на клинични изпитвания.

Следните конвенции се използват за определяне на честотата: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ). Когато от наличните данни не може да се определи честотата: с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<b>MedDRA-база данни на системно-органични класове</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>	<b>Много редки</b>	<b>С неизвестна честота</b>
Инфекции и инфестации		Инфекции на горни дихателни пътища	Инфекции на уринарен тракт, бронхит, фарингит		Синузит*, ринит*, глосит*
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, анемия, нарушения на тромбоцитите, нарушения на		Агранулоцитоза, панцитопения, понижаване на тромбоцити, хемолитична



			белите кръвни клетки		анемия*
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност		
Нарушения на метаболизма и храненето			Хипергликемия, хипонатремия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хиперурикемия, подагра, анорексия, повишен апетит, ензимни отклонения		Хиперкалиемия
Психични нарушения		Безсъние, понижаване на либидото	Халюцинации, депресия, нарушения на съня, тревожност, агитация, апатия		Състояние на обърканост*
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност	Сънливост	Мозъчно-съдови инциденти, синкоп, миоклонус, парестезия, мигрена, мигрена без аура, дисгеузия		Транзиторна исхемична атака, церебрална хеморагия, нарушение на равновесието
Нарушения на очите			Блефарит, конюнктивален оток, нарушения на зрението, нарушения на очите		Замъглено зрение*
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго	Тинитус		
Сърдечни нарушения		Палпитации	Миокарден инфаркт, исхемия на миокарда, ангина пекторис, сърдечна недостатъчност, камерна тахикардия, тахикардия, брадикардия		Атрио-вентрикуларен блок, сърдечен арест, аритмия
Съдови нарушения	Хипотония	Горещи вълни	Хипертония, ангиопатия, ортостатична		



			хипотония, периферни васкуларни нарушения, варикозни вени		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Възпаление на горни дихателни пътища, конгестия на горни дихателни пътища	Диспнея, епистаксис, фарингеално възпаление, болка на орофаринкса, продуктивна кашлица, респираторни нарушения		Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, диария, стомашно-чревна болка, констипация, стомашно-чревни нарушения	Хематемеза, гастрит, коремна болка, повръщане, диспепсия, сухота в устата, флатуленция		Илеус, панкреатит, интестинален ангиоедем*
Хепатобилиарни нарушения			Хепатит	Холестаза	Жълтеница, нарушения в чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, обрив	Ангиоедем, псориазис, хиперхидроза, екзема, акне, суха кожа, нарушения на кожата	Псориазис, дерматит	Алоpecia, уртикария, синдром на Стивън-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе*, псориазиформен дерматит*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болки в гърба, мускулни спазми, болки в крайниците	Артралгия, болка в кости, остеоартрит		Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Бъбречна недостатъчност, азотемия, полиурия, полакиурия		
Нарушения на възпроизво		Еректилна дисфункция			



дителната система и гърдата					
Вродени, фамилни и генетични нарушения			Вродени артериални малформации, ихтиоза		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Неразположения, болка в гърдите, периферен оток, непривично усещане	Оток, умора		Пирексия
Изследвания			Хипербилирубинемия	Повишен калий в кръвта, повишена гама глутамилтрансфераза, повишена липаза, повишен имуноглобулин	Понижен брой тромбоцити, повишен креатинин в кръвта, повишена урея в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза, повишени чернодробни ензими, намален хемоглобин, намален хематокрит, отклонения в електрокардиограма
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Нараняване		

*\*Показва АСЕI клас нежелани лекарствени реакции*

**Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствен продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

##### Симптоми

Симптомите на предозиране са тежка хипотония, шок, ступор, брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

##### Лечение

След поглъщане на предозиран Гоптен капсули, трябва да се обмисли извършването на пълна промивка на стомаха.

Кръвното налягане трябва да се наблюдава и ако се развие хипотония, трябва да се имат предвид обемозаместващи разтвори.

Няма специфичен антидот при предозиране на Гоптен.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори, АТС код: C09AA10

##### Механизъм на действие

Капсулите Гоптен съдържат пред-лекарството (*“prodrug”*) трандолаприл, който е не-пептиден АСЕ-инхибитор с карбоксилна, но без сулфхидрилна група. Трандолаприл се абсорбира бързо, след което се хидролизира неспецифично до неговия мощен, дълго действащ метаболит трандолаприлат.

##### Фармакодинамични ефекти

Трандолаприлат се свързва здраво и по механизъм на насищането с АСЕ.

Приемът на трандолаприл води до понижаване на концентрациите на ангиотензин II, алдостерон и атриален натриуретичен фактор, както и до повишаване на плазмената ренинова активност и концентрациите на ангиотензин I. По този начин трандолаприл модулира системата ренин-ангиотензин-алдостерон, която играе главна роля в регулацията на кръвния обем и кръвното налягане, и съответно има благоприятен антихипертензивен ефект.

##### Клинична ефикасност и безопасност

Прилагането на обичайните терапевтични дози трандолаприл при хипертензивни пациенти води до значително 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 между 8 и 12 часа и продължава най-малко 24 часа.

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

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Tansartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за кръвоносни



на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ-инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ-инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорален прием трандолаприл се резорбира много бързо. Пиковите плазмени концентрации на трандолаприл се достигат за един час след приема. Абсолютната бионаличност на трандолаприл е около 10%.

### Разпределение и биотрансформация

Трандолаприл се хидролизира до активния диацид метаболит трандолаприлат, който е специфичен АСЕ-инхибитор. Пиковата плазмена концентрация на трандолаприлат се достига след 3 до 8 часа. Абсолютната бионаличност на трандолаприлат след прием на трандолаприл е около 13%.  $C_{max}$  или АUC на трандолаприлат не се променя от приема на храна.

### Разпределение

Свързването на трандолаприл с плазмените протеини е около 80% и не зависи от концентрацията. Обемът на разпределение на трандолаприл е около 18 L. Свързването на трандолаприлата е зависимо от концентрацията и варира от 65% при 1 000 ng/ml до 94% при 0,1 ng/ml, което показва насищане на свързване с увеличаване на концентрацията. При здрави доброволци, концентрацията на трандолаприл в плазмата намалява бързо със среден полуживот по-малко от 1 час.

### Биотрансформация

При многократно приложение на трандолаприл, равновесно състояние за трандолаприл се достига за около четири дни, както при здрави доброволци, така и при по-млади или по-възрастни 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 плазмения и тъканен АСЕ.

#### Елиминиране

След перорално приложение на белязан продукт при хора, 33% от радиоактивността се открива в урината и 66% в изпражненията. Около 9-14% от приетата доза трандолаприл се отделя като трандолаприлат в урината. Незначително количество трандолаприл се екскретира непроменено в урината (<0.5%).

Общият плазмен клирънс на трандолаприл и трандолаприлат след приблизително 2 mg интравенозно е около 52 литра на час и 7 литра на час, съответно.

Бъбречният клирънс на трандолаприлат варира от 0,15 до 4 литра за час, в зависимост от дозата.

#### Специални популации

##### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на трандолаприл не е изследвана при лица под 18-годишна възраст.

##### *Пациенти в старческа възраст и пол*

Фармакокинетиката на трандолаприл е изследвана при пациенти в старческа възраст (над 65 години) и при двата пола. Плазмената концентрация на трандолаприл е повишена при пациентите в старческа 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 старческа възраст с хипертония.

##### *Раса*

Не са установени фармакокинетични разлики при различните раси.

##### *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 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 приема на по-ниски дози.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Карциногенност, мутагенност и нарушение на фертилитета

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 засягане 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 лаурил сулфат

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

2 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVDC/Al или алуминиева опаковка, съдържаща 20 капсули.

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

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Майлан ЕООД  
Офис сграда „Сердика офиси“  
бул. Ситняково № 48, ет. 7  
1505 София  
България

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

9600166

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

Дата на първо разрешаване: 07 август 1996 г.  
Дата на последно подновяване: 19 януари 2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

01/2019

