

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GOPTEN® FORTE 4 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her kapsül, 4 mg trandolapril içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz (sıgır kaynaklı): 109.0 mg

Sodyum stearil fumarat: 2 mg

Sodyum lauril sülfat: 0,126 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Kapsül

Kırmızı gövde ve kestane rengi kapaktan ibaret, beyaz granüller içeren kapsüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GOPTEN® FORTE, hafif ve orta dereceli hipertansiyon tedavisinde ve miyokard enfarktüsü sonrasında sol ventrikül disfonksiyonu kanıtları olan hastalarda endikedir.

GOPTEN® FORTE'nin miyokard enfarktüsünden sonra, sol ventrikül disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu $\leq 35\%$) olan, kalp yetersizliği semptomları ve/veya rezidüel iskemisi olan veya olmayan hastalarda sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir.

Uzun süreli GOPTEN® FORTE tedavisi, kardiyovasküler bozuklukların neden olduğu mortaliteyi azaltır. Ayrıca şiddetli ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği gelişimini ve ani ölüm riskini anlamlı olarak azaltır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi

Erişkinler:

Hipertansiyon

Konjestif kalp yetmezliği veya renal ya da hepatik yetmezliği bulunmayan, diüretik kullanmayan erişkin hastalar için önerilen başlangıç dozu günde 1 kez (ya da tek doz) 0,5 mg trandolapril'dir. 0,5 mg doz hastaların yalnızca küçük bir bölümünde terapötik yanıt sağlayacaktır. Bu nedenle doz, terapötik yanıtı göre, 2-4 haftalık aralıklarla maksimum günlük tek doz 4 mg trandolapril olacak şekilde basamaklı olarak arttırılmalıdır.

İdame dozu genellikle günde tek doz olarak 1 mg ile 2 mg arasındadır. Eğer 4 mg trandolapril dozu ile tatminkar bir terapötik yanıt sağlanamazsa kombine bir tedavi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Miyokard enfarktüsü sonrasında sol ventrikül disfonksiyonu

Tedaviye miyokard enfarktüsünü takiben üçüncü gün gibi erken bir dönemde başlanabilir. Başlangıç günlük dozu 0,5 mg.'dır. Daha sonra basamaklı olarak maksimum günde bir defa 4 mg dozuna kadar çıkarılmalıdır. Tolerabiliteye bağlı olarak (örneğin hipotansiyon semptomları ortaya çıkarsa) doz artırma geçici olarak ertelenebilir.

Hipotansiyon durumunda nitratlar dahil vazodilatörler ve diüretikler gibi bütün eşzamanlı antihipertansif ilaçların dozu kontrol edilmeli ve gerektiğinde azaltılmalıdır.

GOPTEN® FORTE dozu, ancak belirtilen dozlar etkili olmadığında veya uygulanamadığında düşürülmelidir.

Uygulama süresi

Hipertansiyon kronik bir hastalık olduğu için, GOPTEN® FORTE genellikle uzun süreler reçete edilen bir ilaçtır ve kullanım süresi tedavi eden doktorun görüşüne bağlıdır.

Uygulama şekli

Kapsüller tercihen sabahları, aç ya da tok karına, bir miktar sıvı ile birlikte alınmalıdır. Her gün aynı saatte alınmasına özen gösterilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

GOPTEN® FORTE'nin 18 yaş altındaki çocuklarda güvenlilik ve etkililiği saptanmamış olması nedeniyle kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalardaki doz erişkinlerdekine aynıdır. Renal ve hepatik fonksiyonları normal olan yaşlı hastalarda dozun düşürülmesine gerek yoktur. Eşzamanlı olarak diüretik kullanan, konjestif kalp yetmezliği ya da renal veya hepatik yetmezliği olan yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Doz, kan basıncı kontrolü gereksinimine göre titre edilmelidir.

Önceki diüretik tedavisi

Uyarılmış renin-anjiyotensin sistemi riski (örn. su ve sodyum eksikliği olan hastalar) olan hastalarda semptomatik hipotansiyon olasılığını azaltmak için, 0,5 mg trandolapril ile tedaviye başlanmadan iki üç gün önce diüretik kesilmelidir. Gerekirse daha sonra diüretik tedavisine devam edilebilir.

Kalp yetmezliği

Renal yetmezlik olup olmamasından bağımsız olarak konjestif kalp yetmezliği olan hipertansif hastalarda ADE inhibitörleriyle tedavi sırasında semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Bu hastalarda tedaviye, yakın tıbbi gözlem altında günde 0,5 mg trandolapril ile başlanmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Kreatinin klirensi 30-70mL/dak olan hastalar için olağan erişkin ve yaşlı dozajları önerilir.

Kreatinin klirensi 30 mL/dak'dan düşük olan hastalara azaltılmış trandolapril başlangıç dozu (örn: başlangıç dozu olarak 0,5 mg) verilmesi ve zaman içerisinde istenilen etki oranında titre edilmesi önerilmektedir. Maksimum doz günde 2 mg'ı geçmemelidir. Bu hastalarda, tedavi yakın tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmelidir.

Kreatinin klirensi 30 mL/dak'dan yüksek olan hastalar için bir başlangıç dozu düzenlemesi gerekmemektedir.

Diyaliz

Trandolapril veya trandolaprilatın diyalizle uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, diyalizin dolaşımdaki aktif maddeyi (trandolaprilat) uzaklaştırarak kan basıncı kontrolünde olası bir kayba neden olması beklenebilir. Bu nedenle, diyaliz sırasında hastanın kan basıncı dikkatle izlenmeli ve gerekirse trandolaprilat dozu ayarlanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda ana bileşik trandolaprilin ve aktif metabolit trandolaprilatın metabolik klerensinde azalma plazma trandolapril düzeyinde belirgin bir artış ve trandolaprilat düzeyinde daha küçük bir artışa neden olur. Bu nedenle, GOPTEN® FORTE tedavisine yakın tıbbi gözetim altında, günde 0,5 mg dozunda başlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Trandolaprile, Bölüm 6.1'de listelenmiş yardımcı maddelerden herhangi birine ya da herhangi bir ADE inhibitörüne karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Bir ADE inhibitörü kullanımıyla bağlantılı anjiyoödem öyküsü dahil aşırı duyarlılık
- Herediter/idiyopatik anjiyoödem
- Gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Sakubitril/valsartan tedavisi ile birlikte eşzamanlı kullanım. Son sakubitril/valsartan dozundan itibaren 36 saat geçmeden GOPTEN® FORTE tedavisine başlamamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
- GOPTEN® FORTE ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1,73m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GOPTEN® FORTE aort stenozu veya arter obstrüksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez. (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Trandolapril karaciğerde aktif metaboliti trandolaprilata metabolize olan bir ön ilaç olduğundan, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar özel olarak yakından izlenmelidir.

Semptomatik hipotansiyon

Komplike olmayan hipertansif hastalarda trandolaprilin başlangıç dozundan sonra ve GOPTEN® FORTE dozunun artırılmasından sonra, nadiren semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir.

Uzun süreli diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare veya kusmanın bir sonucu olarak tuz veya hacim azalması olan hastalarda semptomatik hipotansiyonun ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle, bu hastalarda GOPTEN® FORTE tedavisine başlanmadan önce hacim ve/veya tuz düzeyi düzeltilmeli ve diüretik tedavisi kesilmelidir. Bu ayrıca, kan basıncındaki aşırı düşüşün bir miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olaya neden olabileceği iskemik kalp hastalığı veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Agranülositoz ve kemik iliği depresyonu

ADE kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz ve kemik iliği depresyonu görülmüştür. Bir hastanın klinik durumuna ek olarak, nötropeni riskinin doza ve türe bağlı olduğu görünmektedir. Bu olaylar, özellikle ilişkili vasküler bağ dokusu hastalığına sahip böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha yaygındır. Bilhassa kortikosteroidler ve antimetabolitler gibi diğer ilaçların birlikte uygulanması ve bozulmuş böbrek fonksiyonuyla ilişkili vasküler bağ dokusu hastalığı olan hastalarda (örn. lupus eritematosus ve skleroderma) beyaz kan hücresi sayımlarının ve idrardaki protein seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi gerekir. Nötropeni genellikle ADE inhibitörü tedavisi kesildiğinde düzelir.

Anjiyoödem

Trandolapril yüz, ekstremiteler, dil, glottis ve/veya larinkste şişme ile gözlenen anjiyoödem neden olabilir. ADE inhibitörlerinin neden olduğu anjiyoödem siyah ırktan olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır.

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem de gözlenmiştir. Bu durum karın ağrısı olan (bulantı kusma ile birlikte ya da tek başına) olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Anjiyoödem ortaya çıktığında GOPTEN® FORTE tedavisi hemen kesilmelidir ve hastalar semptom remisyona kadar yakından izlenmelidir.

Anjiyoödem genellikle kendiliğinden düzelir. Yüz ile birlikte glottiste etkileyen ödem havayollarını tıkayacağından yaşamı tehdit edebilir.

Dil, glottis ya da larinks anjiyoödeminde hastaya diğer gerekli terapötik işlemlerle birlikte hemen 0,3-0,5 ml adrenalin çözeltisi (1:1,000) subkutan olarak derhal uygulanmalıdır. ADE inhibitörü kullanımına bağlı gelişen anjiyoödem yan etkisi bu grup ilaçların kullanımı için kontrendikasyon oluşturur. Bu nedenle, idiyopatik anjiyoödem öyküsü bulunan hastalarda GOPTEN® FORTE kullanımına dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Bir mTOR inhibitörü (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus gibi), neprilisin inhibitörü (örn., rasekadotril) veya vildagliptinin birlikte uygulanması anjiyoödem riskinde (örn. solunum yetmezliği ile birlikte veya olmaksızın solunum yollarının ya da dilin şişmesi) artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Halihazırda bir ADE inhibitörü kullanmakta olan hastalarda neprilisin inhibitörleri (örn. rasekadotril), mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus ve temsirolimus) ve vildagliptin ile tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır.

Trandolapril ve sakubitril/valsartanın birlikte kullanımı anjiyoödem riskindeki artışa neden olduğu için kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Son trandolapril tedavi dozunun alınmasından

itibaren 36 saatlik bir süre geçmeden sakubitril/valsartan ile tedaviye başlanmamalıdır. Eğer sakubitril/valsartan ile yapılan tedavi kesilirse, son sakubitril/valsartan dozunun alınmasından itibaren 36 saatlik bir süre geçmeden Trandolapril ile tedaviye başlanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Renovasküler hipertansiyon

ADE inhibitörleri renovasküler hipertansiyon için küratif tedavi uygulanana kadar ya da uygulanmadığı durumlarda başlanır. Önceden unilateral ya da bilateral renal arter stenozu olup bir ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda şiddetli arteriyel hipotansiyon ve renal yetmezlik riski artar. Diüretikler bu bozukluğun riskinin artmasına katkıda bulunabilir. Unilateral renal arter stenozu olan hastalarda serum kreatinin düzeyindeki küçük değişiklikler bile renal fonksiyon kaybı ile sonuçlanabilir. Bu hastalarda tedaviye düşük dozda başlanmalı ve yakın tıbbi gözlem ile doz dikkatli ayarlanmalıdır. Tedavinin ilk birkaç haftasında diüretik tedavi kesilmeli, renal fonksiyon ve serum potasyum düzeyi izlenmelidir.

Genel

Özellikle yeni başlanmış bir diüretik kullanan bazı hastalarda trandolapril başlanması kan basıncında aşırı düşüşe neden olabilir.

Böbrek yetmezliği

Kreatinin klerensi < 30 ml/dak. olan hastalarda GOPTEN® FORTE'nin düşük dozda verilmesi gerekebilir; hastanın renal fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Renal yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ya da unilateral veya bilateral renal arter stenozu, tek böbreği olan hastalarda ya da renal transplantasyondan sonra renal fonksiyonda azalma olasılığı vardır. Görünürde önceden mevcut renal vasküler hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, GOPTEN® FORTE bir diüretik ile eşzamanlı olarak verildiğinde kan üre nitrojeni ve serum kreatinin artışları meydana gelebilir. Özellikle renal fonksiyonu bozuk ya da yüksek doz ADE inhibitörü kullanan hastalarda proteinüri ortaya çıkabilir.

Ayrıca renal yetmezliği olan hastalarda hiperkalemi riski olduğundan elektrolit düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

Renal fonksiyonlar tedaviye başlanmadan önce değerlendirilmeli ve tedavi boyunca izlenmelidir.

Hiperkalemi

ADE inhibitörleri aldosteron salınımını engelledikleri için hiperkalemiye yol açabilirler. Bu etki normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda genellikle önemli değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, diyabet, miyokard enfarktüsünü takiben sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar ve/veya potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri (tuz takviyeleri dahil), trimetoprim veya kotrimoksazol (trimetoprim / sülfametoksazol olarak da bilinir), aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri alan hastalar hiperkalemi geliştirebilir.

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalara potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokerleri dikkatle uygulanmalı ve hastaların serum potasyumu ile böbrek fonksiyonları izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Antidiyabetik ilaç kullanımı

ADE inhibitörleri ve antidiyabetik ilaçların (insülin ya da oral hipoglisemik ilaçlar) eşzamanlı kullanımı antidiyabetik ilaç etkisini ve dolayısıyla hipoglisemi riskini arttırabilir. Bu fenomen daha çok tedavinin ilk birkaç haftasında ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gözlenir. Kan glukoz düzeyi izlenmelidir.

Cerrahi girişimler/anestezi

Hipotansiyona neden olan ajanlarla anestezi veya cerrahi girişim uygulanan hastalarda GOPTEN®, kompensatuar renin salınmasına bağlı anjiyotensin II oluşumunu bloke edebilir. Bu mekanizma ile ortaya çıkan hipotansiyon uygun girişim ile düzelir.

Pediyatrik popülasyon

Trandolaprilin çocuklarda güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

Gebelik

ADE inhibitörleri ile tedaviye gebelik sırasında başlanmamalıdır. Bir ADE inhibitörü ile tedavi gerekliyse çocuk sahibi olmayı planlayan kadın hastalarda tedavi gebelikte güvenliliği kanıtlanmış başka bir antihipertansif ilaca değiştirilmelidir. Gebelik saptandığında ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve gerektiğinde başka bir tedaviye başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Laktasyon

Laktasyon sırasında trandolapril kullanımına ilişkin veri bulunmadığından bu periyotta kullanılmaması önerilir. Özellikle yenidoğan ve prematür bebeklerde emzirme sırasında güvenlilik profili daha iyi tanımlanmış başka bir antihipertansif ilaç ile tedavi daha iyi bir seçenek olabilir.

Anafilaktoid reaksiyon ve ilişkili potansiyel reaksiyonlar

Desensitizasyon

Eşzamanlı olarak hayvan zehirlerine karşı desensitizasyon uygulanan ADE inhibitörü kullanan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar (bazı olgularda yaşamı tehdit eden) ortaya çıkabilir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi

LDL aferezi sırasında ADE inhibitörleri kullanan hastalarda yaşamı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir.

Öksürük

Bir ADE inhibitörü ile tedavi sırasında hastalarda kuru ve prodüktif olmayan öksürük görülebilir ve tedavi kesildiğinde ortadan kalkar.

Bu ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diüretik tedavisi

Diüretiklerle veya başka antihipertansif ajanlarla kombinasyon GOPTEN®'in antihipertansif etkisini artırabilir. Adrenerjik reseptör blokerleri trandolapril ile ancak dikkatli gözetim altında alınabilir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz takviyeleri

Serum potasyum seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kalmasına rağmen, trandolapril ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi oluşabilir. Potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz takviyeleri kullanılması özellikle renal yetmezlik, diabetes mellitus ve/veya miyokard enfarktüsü ardından gelişen sol ventrikül disfonksiyonunda hiperkalemi riskini artırabilir.

Trimetoprimin, amilorid gibi potasyum tutucu bir diüretik olarak etki ettiği bilindiğinden trandolapril, trimetoprim ve kotrimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol) gibi serum potasyumunu artıran diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında da dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle trandolaprilin bu ilaçlarla birlikte uygulanması önerilmez. Birlikte uygulanmalarının endike olduğu durumlarda dikkatli olunmalı ve serum potasyumu sık sık izlenmelidir.

Randomize, plasebo kontrollü, paralel grup TRACE (TRAndolapril Kardiyak Değerlendirme) çalışmasında akut miyokard enfarktüsü, sol ventrikül rezidüel sistolik disfonksiyonu olan hastalarda yan etki olarak hiperkalemi yan etkisi trandolapril kullanan hastaların %5 (%0,2'si ilişkili) ve plasebo kullanan hastaların %3'ünde (ilişkisiz) ortaya çıkmıştır. Bu çalışmadaki hastaların %80'i diüretik kullanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Tiyazid diüretikleri ve kıvrım diüretikleri

Özellikle tedavinin başlangıcında diüretiklerle tedavi edilen hastalarda GOPTEN® kan basıncının aşırı düşmesine neden olabilir. Semptomatik hipotansiyon ortaya çıkma riski GOPTEN® tedavisine başlanmadan birkaç gün önce diüretik tedavisinin kesilmesi ile azaltılabilir. Diüretik tedavisinin sürdürülmesi gerekli olduğunda hasta en azından GOPTEN® tedavisinin başlangıcında izlenmelidir.

GOPTEN® tiyazid diüretikleri ve kıvrım diüretiklerinin neden olduğu potasyum kaybını azaltabilir.

Antidiyabetik ilaçlar

Bütün ADE inhibitörleriyle olduğu gibi, trandolapril ve antidiyabetik ilaçların (insülin veya oral hipoglisemik ajanlar) eşzamanlı kullanımı antidiyabetik ilacın hipoglisemik etkisini ve dolayısıyla hipoglisemi riskini arttırabilir. Bu nedenle, hipoglisemik ilaç ve GOPTEN® ile tedavi edilen diyabetli hastalar özellikle renal fonksiyonu bozuk hastalarda olmak üzere tedavi başlanırken ve ADE inhibitörü dozu arttırılırken kan şekeri düzeyi açısından yakından izlenmelidir.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri, aliskiren

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut renal yetmezlik dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Lityum

GOPTEN® lityum sekresyonunu azaltabilir, lityum serum konsantrasyonu düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Anjiyoödem riskini artıran ilaçlar

ADE inhibitörleri ile sakubitril/valsartanın birlikte uygulanması, neprilisinin ve bir anjiyotensin dönüştürücü enzimin aynı anda inhibisyonu anjiyoödem riskini arttırabileceğinden kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Son sakubitril/valsartan dozundan itibaren 36 saat geçmeden GOPTEN® tedavisine başlamamalıdır. Trandolapril ile tedavi, son sakubitril/valsartan dozundan itibaren 36 saat geçmeden başlamamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). ADE inhibitörlerinin neprilisin inhibitörleri (örn. rasekadotril), mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus ve temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte uygulanması anjiyoödem riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Siklosporin

ADE inhibitörleri ve siklosporinin birlikte uygulanması esnasında hiperkalemi meydana gelebilir. Serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Heparin

ADE inhibitörleri ve siklosporinin birlikte uygulanması esnasında hiperkalemi meydana gelebilir. Serum potasyum düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Diğer

ADE inhibitörüyle tedavi sırasında, hemodiyalizde kullanılan yüksek akımlı poliakrilonitril membranlarla anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir. Diyaliz hastalarına ADE inhibitörleri reçetelenirken söz konusu diyaliz membranlarının kullanımından kaçınılmalıdır.

Diğer tüm antihipertansiflerde olduğu gibi, ağrı kesici ve antienflamatuvar etkisi için kullanılan yüksek dozlardaki asetil salisilik asit dahil olmak üzere NSAİ (Nonsteroid Antienflamatuvar İlaç)'ler trandolaprilin antihipertansif etkisini azaltabilir. Trandolapril tedavisindeki hastalara NSAİ ilave edildiği veya kesildiğinde kan basıncının daha yakından izlenmesi gerekir.

Trombosit agregasyon inhibitörü olarak düşük dozlarda kullanılması haricinde asetil salisilik asidin diğer NSAİ ilaçlarla gibi kalp yetmezliği olan hastalarda ADE inhibitörleri ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

ADE inhibitörleri bazı inhalasyon anestetiklerinin hipotansif etkisini arttırabilir.

Allopürinol, sitostatik ilaçlar, immünosüpresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler ya da prokainamidin ADE inhibitörleriyle eşzamanlı kullanımı lökopeni riskini arttırabilir.

Antiasid ilaçlar ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımını azaltabilir.

Alkol hipotansiyon riskini arttırabilir.

Sempatomimetik ilaçlar ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceğinden hastalar yakından izlenmelidir.

Diğer antihipertansiflerle olduğu gibi, eşzamanlı nöroleptik ilaç ya da trisiklik antidepresan kullanımı ortostatik hipotansiyon riskini artırır.

Miyokard enfarktüsünden sonra sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda GOPTEN® ile trombolitikler, asetil salisilik asit, beta adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar, antikoagülanlar, diüretikler veya digoksinin eşzamanlı kullanımında klinik etkileşim gözlenmemiştir.

Trandolapril ve simetidin arasında klinik olarak anlamlı etkileşim saptanmamıştır.

Altın enjeksiyonu (sodyum orotiyomalat) ve ADE inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımında nadiren nitroid reaksiyonlar (semptomlar yüzde kızarma, yanma/sıcaklık hissi, bulantı, kusma ve hipotansiyonu içerir) gözlenmiştir.

Özel popülasyonlar

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yürütülmüştür.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik:

GOPTEN® FORTE'nin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). GOPTEN® FORTE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyete bağlı teratojenite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar net bir sonuca yol açmamıştır; bununla birlikte hafif bir risk artışı dışlanamaz. Bir ADE inhibitörü ile tedavi gerekliyse çocuk sahibi olmayı planlayan kadın hastalarda tedavi gebelikte güvenliliği kanıtlanmış başka bir antihipertansif ilaca değiştirilmelidir. Gebelik saptandığında ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve gerektiğinde başka bir tedaviye başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörü maruziyetinin insanlarda fötotoksisiteye (renal fonksiyonda azalma, oligohidramniyoz, kafatasında kemikleşmede gecikme) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinde ADE inhibitörü maruziyetinde renal fonksiyonların ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi önerilir. Annesi ADE inhibitörü kullanmış yenidoğanlar potansiyel hipotansiyon belirtileri yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Laktasyon sırasında trandolapril kullanımına ilişkin veri bulunmadığından bu periyotta kullanılmaması önerilir. Özellikle yenidoğan ve prematür bebeklerde emzirme sırasında güvenlilik profili daha iyi tanımlanmış başka bir antihipertansif ilaç ile tedavi daha iyi bir seçenek olabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GOPTEN®'in farmakolojik özelliklerine göre özel bir etki beklenmemektedir. Ancak ADE inhibitörleri bazı bireylerde özellikle tedavinin başlangıcında, başka bir antihipertansif ilacın yerine kullanılmaya başlandığında veya eşzamanlı alkol kullanımı sırasında taşıt ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilirler. Bu nedenle, ilk dozdan sonra veya dozdaki artışları takiben birkaç saat süreyle taşıt veya makine kullanılması önerilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Trandolapril ile ilişkisi olası ya da daha fazla ilişkili olan istenmeyen yan etkiler tabloda oran sistem sınıfına ve aşağıdaki sıklığa göre listelenmiştir: yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ve bilinmiyor (pazarlama sonrası yan etkiler; eldeki verilerle sıklık saptanamıyor). Her bir sıklık grubunda yan etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar Yaygın olmayan Seyrek	Üst solunum yolu enfeksiyonu İdrar yolu enfeksiyonu, bronşit, farenjit
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları Seyrek Bilinmiyor	Anemi, trombosit bozukluğu, beyaz kan hücresi bozukluğu, lökopeni Agranülositoz, pansitopeni, trombosit sayısında azalma, hemoglobin düzeyinde düşüş, hematokrit düzeyinde düşüş
Bağışıklık sistemi hastalıkları Seyrek	Aşırı duyarlılık
Endokrin bozuklukları Bilinmiyor	Hiperkalemi
Metabolizma ve beslenme hastalıkları Seyrek	Hiperglisemi, hiponatremi, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, hiperürisemi, gut, anoreksi, iştah artışı, enzim anormalliği
Psikiyatrik hastalıklar Yaygın Olmayan Bilinmiyor	Uykusuzluk, libido azalması, Halüsinasyon, depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete, ajitasyon, apati
Sinir sistemi hastalıkları Yaygın Yaygın Olmayan Seyrek Bilinmiyor	Baş ağrısı, baş dönmesi Somnolans Serebrovasküler olay, senkop, miyoklonus, parestezi, migren, aurasız migren, disgözi Geçici iskemik atak, denge bozukluğu
Göz hastalıkları Seyrek	Blefarit, konjunktival ödem, görme bozukluğu, göz hastalığı
Kulak ve iç kulak hastalıkları Yaygın olmayan Seyrek	Vertigo Tinnitus
Kardiyak hastalıklar Yaygın olmayan Seyrek Bilinmiyor	Palpitasyon Miyokard enfarktüsü, miyokard iskemisi, anjina pectoris, kalp yetmezliği, ventriküler taşikardi, taşikardi, bradikardi Atrioventriküler blok, kardiyak arrest, aritmi, elektrokardiyogramda anormallik
Vasküler hastalıklar Yaygın Yaygın olmayan Seyrek	Hipotansiyon* Ani ateş basması Hipertansiyon, anjiyopati, ortostatik hipotansiyon, periferik vasküler hastalık, variköz ven

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar Yaygın Yaygın olmayan Seyrek Bilinmiyor	Öksürük Üst solunum yolu enflamasyonu, üst solunum yolu konjesyonu Dispne, epistaksis, boğaz ağrısı, prodüktif öksürük, solunum bozukluğu Bronkospazm
Gastrointestinal hastalıklar Yaygın olmayan Seyrek Bilinmiyor	Bulantı, gastrointestinal ağrı, diyare, kabızlık, sindirim sistemi bozukluğu Hematemez, abdominal ağrı, kusma, dispepsi, gastrit, flatulans, ağız kuruluğu İleus, pankreatit
Hepatobiliyer hastalıklar Seyrek Bilinmiyor	Hepatit, hiperbilirubinemi Sarılık, anormal karaciğer testi sonuçları, transaminaz yükselmesi
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları Yaygın olmayan Seyrek Bilinmiyor	Kaşıntı, deri döküntüsü Anjiyödem, psöriazis, terleme eğilimi, egzama, akne, deride kuruma, deri hastalığı Alopesi, ürtiker, Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz
Kas-iskelet bozukluklar ve bağ doku ve kemik hastalıkları Yaygın olmayan Seyrek Bilinmiyor	Sırt ağrısı, kas spazmları, ekstremitte ağrısı Artralji, kemik ağrısı, osteoartrit Miyalji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları Seyrek Bilinmiyor	Böbrek yetmezliği, azotemi, poliüri, pollaküri Artmış kan kreatinin seviyesi, artmış kan üre seviyesi
Üreme sistemi ve meme hastalıkları Yaygın olmayan	Eretil disfonksiyon
Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar Seyrek	Konjenital arteriyel malformasyon, iktiyozis
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Yaygın Yaygın olmayan Seyrek Bilinmiyor	Asteni Genel güçsüzlük, göğüs ağrısı, periferik ödem, anormallik hissi Ödem, yorgunluk Ateş

Araştırmalar Bilinmiyor	Artmış serum alkalın fosfataz seviyesi, artmış serum laktat dehidrojenaz, laboratuvar testlerinde anormallik
Yaralanma ve zehirlenme Seyrek	Yaralanma

*TRACE klinik çalışmasında (n=876) miyokard enfarktüsünün ardından sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda yaygın olarak hipotansiyon gözlenmiştir. Bununla birlikte hipertansiyon klinik çalışmalarında (n=2.520) sıklığı yaygın olmayan kategorisindedir.

Aşağıda sınıf olarak ADE inhibitörleri ile bildirilmiş ve sıklığı bilinmeyen advers olaylar verilmiştir.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:

Hemolitik anemi, eozinofili ve/veya ANA (antinükleer antikor) artışı

Sinir sistemi hastalıkları:

Konfüzyon durumu

Göz hastalıkları:

Bulanık görme

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar:

Sinüzit, rinit, glossit

Gastrointestinal hastalıklar:

İntestinal anjiyoödem

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları:

Eritema multiforme, psöriyaziform dermatit

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Doz aşımı semptomları şiddetli hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit bozukluğu ve renal yetmezliği içerir. Doz aşımı ardından hastalar tercihen yoğun bakım ünitesinde yakından izlenmeli ve kan elektrolitleri ve kreatinin sık olarak ölçülmelidir. Terapötik işlemler semptomların şiddetine bağlıdır. Yakın zamanda alınmış aşırı doz durumunda trandolaprilin eliminasyonunu sağlayacak önlemler (örn. emezis, gastrik lavaj, absorban ve sodyum sülfat kullanımı) alınmalıdır.

Semptomatik hipotansiyon ortaya çıkarsa, hasta şok pozisyonuna alınmalı ve hemen serum fizyolojik ya da başka bir plazma genişletici verilmelidir. Anjiyotensin II de bir seçenektir. Bradikardi ya da şiddetli vazovagal reaksiyonlar atropine ile tedavi edilmelidir. Kalp pili takılması düşünülmelidir. Trandolaprilatın hemodiyaliz ile eliminasyonu hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Tedavi

Doz aşımı olgularında gastrik lavaj, kan basıncı kontrolü ve hipotansiyon durumunda kan hacmi genişleticiler önerilir. Trandolapril doz aşımı için özel bir antidot bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Renin anjiyotensin sistemine etkili ajanlar, ADE inhibitörleri
ATC kodu: C09AA10

GOPTEN® FORTE kapsül, bir karboksil grubuna sahip olan ama sülfhidril grubu içermeyen bir non- peptid ADE inhibitörü olan ön ilaç trandolapril içerir. Trandolapril hızla absorbe edilir, ardından güçlü ve uzun etkili metaboliti olan trandolaprilata non-spesifik biçimde hidrolize olur. Trandolaprilat anjiyotensin dönüştürücü enzime kuvvetlice bağlanarak enzimi doyurur.

Trandolapril anjiyotensin II, aldosteron ve atriyal natriüretik faktör konsantrasyonlarını düşürürken plazmadaki renin aktivitesini ve anjiyotensin I konsantrasyonunu artırır. Sonuç olarak, GOPTEN® FORTE kan basıncı ve kan hacmi düzenlenmesinde önemli rol oynayan renin- anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyerek antihipertansif etki gösterir.

Olağan terapötik dozlarda GOPTEN® FORTE hipertansif hastalarda hem ayakta hem de yatar pozisyonundaki kan basıncını düşürür. Trandolaprilin antihipertansif etkisi uygulamadan bir saat sonra görülür ve 8 ile 12. saatler arasında doruk değerine ulaşarak en az 24 saat devam eder.

Bu farmakolojik özellikler trandolaprilin insanda kardiyak hipertrofi regresyonu, diyastolik fonksiyonda ve kan damarı esnekliğinde düzelme gibi olumlu etkilerine temel oluşturur. Ayrıca hayvanlarda vasküler hipertrofi azalması gösterilmiştir.

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) çalışmaları bir ADE inhibitörü ve bir anjiyotensin II reseptör blokeri kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalığı ya da kanıtlanmış son organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diabetes mellitus hastalığı bulunan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonuçları ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı ve/veya kardiyovasküler hastalığı bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokleri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Trandolapril oral uygulamadan sonra çok hızlı absorbe edilir. Uygulanan dozun %40-60'ı emilirken gıdalar emilimi etkilemez.

Trandolaprilin plazma doruk konsantrasyonuna alındıktan 30 dakika sonra ulaşılır. Trandolapril hızla plazmadan uzaklaştırılır; eliminasyon yarı ömrü bir saatten azdır. Doz uygulaması sonrası trandolaprilin mutlak biyoyararlanımı %13'tür.

Dağılım ve biyotransformasyon:

Trandolapril spesifik bir ADE inhibitörü olan trandolaprilata hidrolize olur. Gıdalar oluşan trandolaprilat miktarını etkilemez. Trandolaprilatın medyan plazma doruk konsantrasyonlarına uygulamadan 3-8 saat sonra ulaşılır.

Plazmada uygulanan dozdan bağımsız olarak trandolaprilin %80'den fazlası proteine bağlanır. Trandolaprilat anjiyotensin dönüştürücü enzime sıkıca bağlanarak enzimi doyurur. Trandolaprilatın daha büyük kısmı albümine de bağlanır fakat satürasyona yol açmaz.

Gerek sağlıklı gönüllüler gerekse genç veya yetişkin hipertansif hastalarda günde tek doz tekrarlayan trandolapril uygulamasında, kararlı duruma ulaşılması yaklaşık 4 gün sürer. Kararlı durumda trandolaprilatın etkili yarı ömrü 16 ile 24 saat arasındadır. Doza bağlı olarak eliminasyon yarı ömrünün son evresi 47-98 saattir. Son evre trandolaprilat-ADE kompleksinin bağlanma/ayrılma kinetiğini de yansıtmaktadır.

Eliminasyon:

Uygulanan trandolapril dozunun yaklaşık %10 ile 15'i trandolaprilat olarak değişmeden idrardan atılır. Radyoaktif işaretli ilacın oral uygulaması sonrasında, radyoaktivitenin %33'ü idrarda, %66'sı ise feçeste bulunmuştur.

Renal trandolaprilat klerensi kreatinin klerensi ile orantılıdır. Kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dak olan hastalarda plazma trandolapril konsantrasyonları anlamlı derecede artmıştır. Kronik renal yetmezliği olan hastalarda tekrarlayan uygulama ardından stabil düzeylere renal yetmezlik evresinden bağımsız olarak ortalama 4 günde ulaşılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Kısa ürün bilgisinde yer almakta olan bilgiler dışında güvenlik değerlendirmesine ilişkin önemli klinik öncesi veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Laktoz (sığır kaynaklı)
Povidon
Sodyum stearil fumarat
Jelatin (sığır kaynaklı)
Titanyum dioksit (E 171)
Eritrosin (E 127)
Siyah demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E 172)
Sodyum lauril sülfat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVDC/PVC-Aluminyumdan oluşan blister ambalajda.
Her kutu, 28 kapsül içermektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2, Kelif Plaza, 34768
Ümraniye – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

117/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 07.06.2005
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ