

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gopten, 2 mg kõvakapslid
Gopten, 4 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gopten 2 mg kõvakapsel sisaldab 2 mg trandolapriili.
Gopten 4 mg kõvakapsel sisaldab 4 mg trandolapriili.
INN. *Trandolaprilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks 2 mg kõvakapsel sisaldab 54,5 mg laktoosmonohüdraati, ning üks 4 mg kõvakapsel sisaldab 109 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel
2 mg: punase kaane ja punase kehaga kapsel. Kapsli pikkus on 13,8...14,8 mm.
4 mg: läbipaistmatu pruunikaspunase kaane ja punase kehaga kapsel. Kapsli pikkus on 17,5...18,3 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge või mõõdukas arteriaalne hüpertensioon.
Müokardiinfarktijärgne vasaku vatsakese düsfunktsioon.

Märkus.

On tõestatud, et trandolapriil parandab müokardiinfarkti järgset elulemust nii südamepuudulikkuse sümptomitega või ilma ja/või residuaalse isheemiaga või ilma vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel (väljutusfraktsioon $\leq 35\%$).

Pikaajalise ravi korral vähendab trandolapriil oluliselt üldist kardiovaskulaarset suremust, äkksurmade ning raske või resistentse südamepuudulikkuse esinemise riski.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Hüpertensioon

Täiskasvanutele, kes ei võta diureetikume, kellel ei ole südame paispuudulikkust ega neeru- või maksapuudulikkust, on soovitatav algannus vahemikus 0,5...1 mg kuni 2 mg ühekordse ööpäevase annusena. Mustanahalised patsiendid vajavad tavaliselt 2 mg algannust. 0,5 mg algannusega saavutatakse terapeutiline toime vähesel hulgal patsientidel. Annust tuleks kahekordistada järk-järgult, intervalliga 1...4 nädalat, tulenevalt patsiendi ravivastusest, kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 4...8 mg trandolapriili.

Tavaline säilitusannus on vahemikus 1...4 mg ühekordse ööpäevase annusena. Juhul kui patsiendi ravivastus on mitterahuldav ka 4...8 mg Gopteni annuse puhul, tuleb kaaluda kombinatsioonravi võimalust diureetikumide ja kaltsiumikanali lokaatoritega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Müokardiinfarktjärgne vasaku vatsakese düsfunktsioon

Müokardiinfarkti järgselt tuleb ravi alustada varakult, kolmandal päeval. Ravi alustatakse annusega 0,5...1 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb suurendada järk-järgult kuni maksimaalselt 4 mg üks kord ööpäevas. Olenevalt taluvusest, nt sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel, võib forsseeritud tiitrimise ajutiselt peatada.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb hoolikalt üle vaadata kõikide samaaegselt kasutatavate hüpotensiivsete ravimite nagu vasodilataatorite, sh nitraatide ja diureetikumide annused ning võimalusel nende annuseid vähendada.

Gopten'i annust võib vähendada vaid juhul, kui eelnevad meetmed ei ole olnud efektiivsed või teostatavad.

Eakad

Annused eakatel on samad kui täiskasvanutel. Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga eakatel patsientidel ei ole annuste vähendamine vajalik. Ettevaatus on vajalik eakate patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt diureetikume, kellel on südame paispuudulikkus neeru- või maksapuudulikkus. Annust tuleb tiitrida vastavalt vererõhu kontrollimise vajadusele.

Eelnev ravi diureetikumidega

Patsientidel, kellel on suurem risk reniin-angiotensiin-süsteemi stimulatsiooniks (sh vedeliku ja naatriumi vähesusega patsiendid), tuleb diureetikumi kasutamine lõpetada 2...3 päeva enne ravi alustamist 0,5 mg trandolapriiliga, vähendamaks sümptomaatilise hüpotensiooni tekkeriski. Vajadusel võib diureetikumi kasutamist hiljem jätkata.

Südamepuudulikkus

Hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on kaasnev südame paispuudulikkus koos või ilma seotud neerupuudulikkuseta, on esinenud sümptomaatilist hüpotensiooni pärast ravi AKE inhibiitoritega. Nendel patsientidel tuleb alustada ravi annusega 0,5...1 mg Gopten'it üks kord ööpäevas meditsiinilise järelvalve all.

Neerukahjustus

Keskmise raskusega neerufunktsiooni häirega patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on 30...70 ml/min, on soovitatavad tavalised ja eakatele mõeldud annused.

Raske neerufunktsiooni häirega patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on väiksem kui 30 ml/min, on soovitatav väiksema trandolapriili algannuse manustamine (s.o 0,5 mg), järgnevalt tiitritakse annust aegamööda kuni soovitava ravitulemuse saavutamiseni, ent annus ei tohi ületada 2 mg. Nende patsientide puhul peab ravi olema meditsiinilise järelvalve all.

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on üle 30 ml/min, ei ole algannuse kohandamine vajalik.

Dialüüs

Ei ole kindlalt teada, kas trandolapriil või trandolapriilaat on dialüüsiga eemaldatavad. Siiski on ootuspärane, et dialüüsiga on vereringest eemaldatav aktiivne komponent, trandolapriilaat, mis võib põhjustada vererõhu kontrolli alt väljumise. Seetõttu on dialüüsi ajal vajalik hoolikas patsiendi vererõhu jälgimine ning vajaduse korral trandolapriili annuste kohandamine.

Maksakahjustus

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel põhjustab algravimi, trandolapriili, ja aktiivse komponendi, trandolapriilaadi, metaboolse kliirensi vähenemine ulatuslikku trandolapriili plasmataseme tõusu ja väiksemas ulatuses ka trandolapriilaadi taseme tõusu. Seetõttu tuleb ravi Gopten'iga alustada annusega 0,5 mg üks kord ööpäevas hoolika meditsiinilise järelvalve all.

Lapsed

Gopten'i ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

4.3 Vastunäidustused

Anamneesis ülitundlikkus trandolapriili, muude AKE inhibiitorite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Anamneesis ülitundlikkus, sh angioödeem, mille teke oli seotud AKE inhibiitori kasutamisega.

Pärilik või idiopaatiline angioödeem.

Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Gopten'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Trandolapriili ei tohi kasutada aordistenoosi või väljutusava obstruktsiooniga patsientidel.

Maksafunktsiooni kahjustus

Trandolapriil on eelravim, millest tekib aktiivne komponent pärast maksas toimuvat biotransformatsiooni. Seetõttu tuleb maksafunktsiooni kahjustusega patsientide puhul rakendada erilist ettevaatust ning neid hoolikalt jälgida.

Sümpatomaatiline hüpotensioon

Ilma tüsistusteta hüpertensiooniga patsientidel on harva pärast trandolapriili algannuse manustamist või annuse hilisemat tõstmist esinenud sümpatomaatilist hüpotensiooni. See võib tõenäolisemalt tekkida patsientidel, kellel on pikaajalise ravi tõttu diureetikumidega, vähese soolasisaldusega dieedi, dialüüsi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu tekkinud vedeliku- ja soolade vähesus. Seetõttu tuleb nendel patsientidel enne ravi alustamist trandolapriiliga lõpetada ravi diureetikumidega ning korrigeerida vedeliku ja soolade vähesus.

Sarnased kaalutlused võivad kehtida südame isheemiatõve või tserebrovaskulaarse haigusega patsientide puhul, kellel võib liigne vererõhu langus viia müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarse ataki tekkeni.

Agranulotsütoos ja luuüdi depressioon

AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel on esinenud agranulotsütoosi ning luuüdi depressiooni. Neutropeenia risk näib olevat seotud annuse ja tüübiga ja on sõltuv patsiendi kliinilisest seisundist. Sagedamini esineb neid reaktsioone neerukahjustusega patsientidel, eriti neil, kellel on vaskulaarne kollagenoos. Vaskulaarse kollagenoosiga (nt erütematoosne luupuse ja skleroderma) patsientidel, kes saavad AKE inhibiitorit, tuleks kaaluda vere leukotsüütide arvu ning uriini valgusisalduse regulaarset monitoorimist, eriti juhul kui kaasub neerufunktsiooni kahjustus või kui patsient saab samaaegselt ka muud ravi (eriti kortikosteroidide või antimetaboliitidega). Neutropeenia on AKE inhibiitori kasutamise lõpetamisel pöörduv.

Angioödeem

Trandolapriil võib põhjustada angioödeemi, mille puhul võib esineda näo-, jäsemete, keele-, kõri- ja/või neeluturse. On leitud, et AKE inhibiitorid, põhjustavad angioödeemi sagedamini mustanahalistel kui mittemustanahalistel patsientidel.

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on teatatud ka soole angioödeemi esinemisest. Sellega tuleb arvestada trandolapriili saavate patsientide puhul, kellel esineb kõhuvalu (koos või ilma iivelduse või oksendamiseta).

Angioödeemiga patsientidel tuleb trandolapriilravi otsekohe katkestada ning patsient peab jääma jälgimisele kuni turse taandumiseni.

Näo angioödeem kaob tavaliselt iseenesest. Kui turse haarab lisaks näole ka kõri, võib see olla eluohtlik hingamisteede ahenemise tõttu.

Angioödeemi korral, mis haarab keelt, kõri või neelu, on vajalik 0,3...0,5 ml adrenaliini lahuse (1:1000) kohene subkutaanne manustamine koos teiste kohaste ravimeetmetega.

Ettevaatus on vajalik idiopaatilise angioödeemi anamneesiga patsientide ravimisel. Gopten'i kasutamine on vastunäidustatud, kui angioödeem on esinenud AKE inhibiitori kõrvaltoimena (vt lõik 4.3).

Renovaskulaarse hüpertensiooniga patsiendid

AKE inhibiitoreid võib kasutada seni kuni alustatakse renovaskulaarse hüpertensiooni kuratiivset ravi, või kui sellist protseduuri ei teostata. Eelnevalt olemasoleva ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga patsiente ravimisel AKE inhibiitoritega on raske arteriaalse hüpotensiooni ja

neerupuudulikkuse tekkerisk suurem. Diureetikumide kasutamine võib riski veelgi suurendada. Neerufunktsiooni langus võib esineda juba väikeste kreatiniini seerumitaseme muutuste korral, seda isegi ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientel. Nende patsientide ravi tuleb alustada haiglas hoolika meditsiinilise jälgimise all väikeste annustega ning annuse ettevaatliku kohandamisega. Ravi diureetikumidega tuleb lõpetada ning ravi esimeste nädalate jooksul tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumitaset.

Üldine

Mõnel patsiendil, kes juba saavad ravi diureetikumidega, eriti kui ravi on alustatud hiljuti, võib trandolapriilravi alguses esineda liigne vererõhu langus.

Neerufunktsiooni kahjustus

Patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on vähem kui 30 ml/min, võivad vajada väiksemaid trandolapriili annuseid. Nende neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida.

Neerupuudulikkuse, südame paispuudulikkuse, ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga, ühe neeruga ja neerusiirdamisjärgsetel patsientidel esineb risk neerufunktsiooni halvenemiseks. Mõnel ilma eelneva neeruhaiguse ilminguteta hüpertensiooniga patsiendil võib vere uurea või lämmastiku sisaldus ja seerumi kreatiniini tase tõusta, kui trandolapriili antakse samaaegselt diureetikumiga. Proteinuuria võib tekkida eeskätt olemasoleva neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või AKE inhibiitorite suhteliselt suurte annuste korral.

Lisaks peab neerupuudulikkusega patsientide puhul arvestama hüperkaleemia tekkeriskiga ning kontrollima regulaarselt elektrolüütide taset.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüperkaleemia

Hüpertensiivsetel patsientidel on täheldatud suurenenud seerumi kaaliumitaset, eriti neeruhajustusega patsientidel (vt lõik 4.5). Hüperkaleemia tekke riskifaktoriteks on neerupuudulikkus, kaaliumi säästvad diureetikumid, samaaegne hüpokaleemiavastaste ravimite kasutamine, diabeet ja/või müokardiinfarktijärgne vasaku vatsakese düsfunktsioon.

Kirurgia/anesteesia

Patsientidel, kelle teostatakse kirurgilisi lõikusi või anesteesiat hüpotensiooni põhjustavate ainetega, võib trandolapriil blokeerida kompensatoorse reniini vabanemisele sekundaarset angiotensiin II moodustumist.

Lapsed

Trandolapriili ohutust ja efektiivsust ei ole lastel uuritud.

Pärilikud haigused

See ravim sisaldab laktoosi, mistõttu harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohiks raseduse ajal alustada. Välja arvatud juhul kui ravi AKE inhibiitoriga peetakse vältimatuks, tuleks rasedust planeerivad patsiendid üle viia ravimile, millel on raseduse ajal kasutamisel tõestatud ohutusprofiil. Kui rasedus tuvastatakse, tuleks ravi AKE inhibiitoritega koheselt lõpetada ja vajaduse korral alustada muu raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Imetamine

Kuna puudub informatsioon trandolapriili kasutamise kohta imetamise ajal, ei ole trandolapriili kasutamine soovitatav ning eelistatav on tõestatud ohutusprofiiliga alternatiivne ravi, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegselt sündinud last.

Anafülaktoidsed ja võimalikud seotud reaktsioonid

Desensitisatsioon

AKE inhibiitorravi saavatel patsientidel, kellel teostatakse samaaegselt desensitisatsiooni loomsete mürkide vastu, võivad tekkida (mõnedel juhtudel eluohtlikud) anafülaktoidsed reaktsioonid.

Madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) aferees

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt LDL-afereesraviga AKE inhibiitoreid, on täheldatud eluohtlikke anafülaktoideid reaktsioone.

Köha

Ravi ajal AKE inhibiitoriga võib tekkida kuiv ja mitteproduktiivne köha, mis kaob pärast ravi lõpetamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravi diureetikumidega

Kombineerimine diureetikumide või teiste hüpertensioonivastaste ainetega võib potentseerida antihüpertensiivset vastust trandolapriilile. Adrenergilist ülekannet blokeerivaid ravimeid võib trandolapriiliga kombineerida ainult hoolika järelvalve all.

Kaaliumi säästvad diureetikumid (spironolaktoon, amiloriid, triamtereen) või kaaliumi sisaldavad toidulisandid võivad suurendada hüperkaleemia tekkeriski, eriti neerupuudulikkuse, diabeedi ja/või müokardiinfarktijärgse vasaku vatsakese düsfunktsioon korral. Randomiseeritud platseebokontrollitud paralleelgruppides uuringus TRACE (*TRAndolapril Cardiac Evaluation*) ägeda müokardiinfarkti üle elanud residuaalse vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga patsientidel esines kõrvaltoimena hüperkaleemia 5% (0,2% seotud) uuritavatel trandolapriili rühmas ja 3% (seotus puudus) platseeborühmas. 80% selles uuringus osalejatest said diureetikume. Vt lõik 4.4.

Trandolapriil võib vähendada tiasiidi tüüpi diureetikumide poolt põhjustatud kaaliumikadu.

Antidiabeetilised ravimid

Sarnaselt kõikidele AKE inhibiitoritele, võib antidiabeetiliste ravimite (insuliin või suukaudsed hüpodükeemilised ravimid) samaaegne kasutamine põhjustada suurenenud vere glükoosisisalduse langust koos suurenenud riskiga hüpodükeemia tekkeks.

Liitium

Trandolapriil võib vähendada liitiumi eritumist. Liitiumi taset seerumis tuleb jälgida.

Angiotensiin II retseptori antagonistid, aliskireen

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Muu

On teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest hemodialüüsil kasutatavate kõrge läbilaskvusega polüakrüülnitriilmembraanide suhtes AKE inhibiitorit võtvatel patsientidel. Samuti nagu teiste keemiliselt samasse klassi kuuluvate antihüpertensiivsete ainete puhul, tuleb seda kombinatsiooni vältida AKE inhibiitorite ordineerimisel neerudialüüsil olevatele patsientidele.

Nagu kõikide hüpertensioonivastaste ainete puhul, võivad MSPVAd (sh atsetüülsalitsüülhape, mida kasutatakse suuremates annustes põletikuvastase ravimina, nt valuvaigistina) vähendada ka

trandolapriili antihüpertensiivset toimet. Vererõhku tuleks jälgida sagedamini, kui trandolapriiliga ravitaval patsiendil alustatakse või lõpetatakse mõne MSPVA kasutamist.

MSPVAde, sh atsetüülsalitsüülhappe (välja arvatud juhul kui seda kasutatakse väikestes annustes trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorina) kasutamisest tuleb hoiduda südamepuudulikkusega patsientidel, kes saavad ravi AKE inhibiitoritega.

Mõnede anesteetikumide hüpotensiivne toime võib AKE inhibiitorite mõjul tugevneda.

Allopurinool, tsütostaatilised või immunosupressiivsed ained, süsteemsed kortikosteroidid või prokaiinamiid võivad AKE inhibiitoritega kooskasutamisel suurendada leukopeenia tekkeriski.

Antatsiidid võivad põhjustada AKE inhibiitorite vähenenud biosaadavust.

Alkohol suurendab hüpotensiooni tekkeriski.

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ainete puhul, tõstab kombinatsioon neuroleptikumi või tritsüklilise antidepressandiga ortostaatilise hüpotensiooni tekkeriski.

Müokardiinfarktjärgse vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientide puhul, kui trandolapriili on manustatud samaaegselt trombolüütiliste ravimite, aspiriini, beetablokaatorite, kaltsiumikanali blokaatorite, nitropreparaatide, antikoagulantide või digoksiiniga, ei ole kliinilisi koostoimeid täheldatud.

Trandolapriilaadi ja tsimetidiini vahel ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

Kullapreparaadid: patsientidel, kellele manustatakse samaaegselt süstitava kullapreparaadiga (naatriumaurotiomaalat) AKE inhibiitoreid, on harvadel juhtudel teatatud nitritoidsetest reaktsioonidest (sümptomite hulka kuuluvad näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimese trimestri ajal ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse kohta pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimese trimestri ajal ei ole lõplikud; siiski ei saa välistada riski väikest tõusu. Patsiendile tuleks üle viia ravimile, millel on raseduse ajal kasutamisel tõestatud ohutusprofiil, v.a juhul kui AKE inhibiitori kasutamist peetakse vältimatuks. Kui tuvastatakse rasedus, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt lõpetada ja vajaduse korral alustada muu raviga.

Kokkupuude AKE inhibiitoriraviga raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal põhjustab teadaolevalt inimestel fetotoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdramnion, kolju luustumishäired) ja vastsündinu-toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui kokkupuude AKE inhibiitoriga on esinenud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav teostada ultraheliuuring neerudest ja koljust. Imikuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitorit, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Kuna puudub informatsioon trandolapriili kasutamise kohta imetamise ajal, siis ei ole trandolapriili kasutamine soovitatav ning eelistatav on tõestatud ohutusprofiiliga alternatiivne ravi, eriti kui laps on

vastsündinud või on sündinud enneaegselt.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trandolapriili farmakoloogilised omadused ei tohiks omada märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski võib mõningail patsientidel AKE inhibiitorite kasutamine, eeskätt ravi alguses, muudatuste tegemisel raviskeemis ning samaaegsel alkoholi tarvitamisel, häirida autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Seetõttu on esimese annuse manustamisel ning igakordselt pärast annuste suurendamist soovitatav mõne tunni jooksul vältida autojuhtimist ja masinatega töötamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Alljärgnev tabel sisaldab kõrvaltoimeid, millest on teatatud trandolapriili hüpertensiooni (n=2520) ja müokardiinfarktijärgses (n=876) kliinises uuringus ja turuletulekujärgselt. Kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud trandolapriili kasutamisega, on rühmitatud organsüsteemi klasside kaupa esinemissageduse järjekorras järgmise kokkuleppe alusel: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras, kui tõsidust oli võimalik hinnata.

Organsüsteemi klass	Sagedus			
	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Ülemiste hingamisteede infektsioon	Kuseteede infektsioon, bronhiit, farüngiit	
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia, aneemia, trombotsüütide häired, leukotsüütide häired	Agranulotsütoos, pantsütopeenia, trombotsüütide arvu langus, hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired				Hüperkaleemia
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüperglükeemia, hüponatreemia, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia, hüperurikeemia, podagra, anoreksia, söögiisu tõus, ensüümide häired	
Psühhiaatrilised häired		Insomnia, libiido langus	Hallutsinatsioonid, depressioon, unehäired, ärevus, ärritatus, apaatia	
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus	Somnolentsus	Tserebrovaskulaarne atakk, sünnikoop, müokloonus, paresteesia, migreen, aurata migreen, düsgeusia	Transitoorne isheemiline atakk, ajuhemorraagia, tasakaaluhäired
Silma kahjustused			Blefariit, konjunktiviit, turse, nägemishäired,	

			silma kahjustus	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo	Tinnitus	
Südame häired		Palpitatsioonid	Müokardiinfarkt, müokardi isheemia, stenokardia, südamepuudulikkus, ventrikulaarne tahhükardia, tahhükardia, bradükardia	Atrioventrikulaarne blokaad, südameseiskus, arütmia, hálbed elektrokardiogrammil
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon*	Nahaõhetus	Hüpertensioon, angiopaatia, ortostaatiline hüpotensioon, perifeerne vaskulaarne häire, veenilaiendid	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Ülemiste hingamisteede põletik, ülemiste hingamisteede ahenemine	Düspnoe, epistaksis, neelupõletik, suu ja neelu valu, produktiivne köha, hingamisteede häired	Bronhospasm
Seedetrakti häired		Iiveldus, kõhulahtisus, seedetrakti valu, kõhukinnisus, seedetrakti häire	Hematemees, gastriit, kõhuvalu, oksendamine, düspepsia, suukuivus, flatulents	Iileus, pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			Hepatiit, hüperbilirubineemia	Ikterus, hálbed maksafunktsiooni testides, transaminaaside taseme tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Pruuritus, nahalööve	Angioödeem, psoriaas, hüperhidroos, ekseem, akne, kuiv nahk, nahakahjustus	Alopeetsia, urtikaaria, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavalu, lihaste spasmid, jäsemete valu	Artralgia, luuvalu, osteoartriit	Müalgia
Neerude ja kuseteede häired			Neerupuudulikkus, asoteemia, polüuuria, pollakisuuria	Vere kreatiniini taseme tõus, vere urea taseme tõus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Erektsioonihäired		
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired			Kaasasündinud arterite väärareng, ihthüoos	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Üldine halb enesetunne, valu rinnus, perifeersed tursed, ebataoline enesetunne	Tursed, väsimus	Pürektsia

Uuringud				Vere alkaalse fosfataasi taseme tõus, vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus, hálbed laboratoorses testides
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Vigastus	

* Hüpotensioon esinemissagedus oli müokardiinfarktjärgse vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel TRACE uuringus (n=876) sage. Samas hüpertensiooni kliinilises uuringus (n=2520) osalenud patsientidel oli hüpotensiooni esinemissagedus aeg-ajalt.

Järgnevad kõrvaltoimed on ilmnunud AKE inhibiitorite klassi kuuluvate ravimite puhul teadmata sagedusega.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	hemolüütiline aneemia eosinofiilia ja/või ANA (antinukleaarne antikeha) sisalduse tõus
Närvisüsteemi häired	segasusseisund
Silma kahjustused	hägune nägemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	sinusiit riniit glossiit
Seedetrakti häired	soole angioödeem
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	multiformne erüteem psoriaatiline dermatiit

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise sümptomiteks on raske hüpotensioon, šokk, stuupor, bradükardia, elektrolüütide tasakaalu häired ja neerupuudulikkus. Pärast üleannuse allaneelamist tuleb patsienti hoolikalt jälgida, eelistatult intensiivraviosakonnas. Seerumi kreatiniini ja elektrolüütide taset tuleb sagedasti mõõta. Raviprotseduuri sõltuvad sümptomite raskusest. Hiljutise allaneelamise puhul on eesmärgiks trandolapriili eemaldamine (oksendamise esilekutsumine, maoloputus, adsorbentide või naatriumsulfaadi manustamine).

Sümptomaatilise hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada šokiasendisse ning manustada füsioloogilist soolalahust või rakendada muid meetmeid plasmamahu suurendamiseks nii pea kui võimalik. Kaaluda tuleb ravi angiotensiin II-ga. Bradükardiat või raskeid vasovagaalseid sümptome tuleb ravida atropiiniga. Kaaluda tuleb ravi südamestimulaatoriga. Ei ole teada, kas tandopriilaati saab organismist eemaldada hemodialüüsi abil.

Ravi

Pärast trandolapriili kapslite üleannustamist tuleb kaaluda täieliku seedetrakti loputus teostamist. Jälgida tuleb vererõhku ning hüpotensiooni tekkimisel tuleb kaaluda vedelikumahu suurendamist. Trandolapriili üleannustamise jaoks puudub spetsiifiline antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid
ATC-kood: C09AA10

Gopten kapslid sisaldavad eelravimit trandolapriili, mittepeptiidset AKE inhibiitorit, mille struktuuris on karboksüülrühm, kuid puudub sulfhüdrüülrühm.

Suukaudsel manustamisel imendub trandolapriil kiiresti ja hüdrolüüsitakse maksas mittespetsiifiliselt aktiivseks pikatoimeliseks metaboliidiks – trandolapriilaadiks.

Trandolapriilaat seondub tugevalt ja küllastavalt angiotensiini konverteeriva ensüümiga (AKE).

Trandolapriili manustamine põhjustab angiotensiin II, aldosterooni ja kodade natriureetilise faktori kontsentratsiooni vähenemise ning plasma reniini aktiivsuse ja angiotensiin I kontsentratsiooni suurenemise. Gopten muudab seega reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi, mis on peamine veremahtu ja vererõhku reguleeriv süsteem ning millel on lõplik antihüpertensiivne toime.

Hüpertensiooniga patsientidel kutsub Gopten'i soovitatavate annuste manustamine esile märkimisväärse vererõhu languse nii lamavas asendis kui ka seistes. Antihüpertensiivne toime avaldub 1 tunni pärast, maksimaalne toime esineb 8...12 tunni pärast ning toime kestab vähemalt 24 tundi.

Trandolapriili omadused võivad seletada kardiaalse hüpertroofia vähenemist inimestel koos diastoolse funktsiooni ja arteriaalse jäikuse paranemisega. Lisaks on loomkatsetes näidatud vaskulaarse hüpertroofia vähenemist.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagoniste ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub trandolapriil väga kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon on täheldatav ligikaudu 1 tunni möödumisel trandolapriili manustamisest. Trandolapriili absoluutne biosaadavus on ligikaudu 10%.

Trandolapriil hüdrolüüsitakse aktiivseks diatsiid-metaboliidiks, trandolapriilaadiks.

Maksimaalne keskmine vereplasma trandolapriili tase tekib 3...8 tunni möödumisel.

Trandolapriili manustamisjärgne absoluutne trandolapriilaadi biosaadavus on ligikaudu 13%. Toit ei mõjuta trandolapriilaadi C_{max} 'i ega AUC'd.

Vereplasmas on ligikaudu 80% trandolapriilist seondunud vereplasma valkudega. Seandumine on kontsentratsioonist sõltumatu. Trandolapriili jaotusruumala on ligikaudu 18 l. Trandolapriilaadi seonduvus on kontsentratsioonist sõltuv, varieerudes 65% (kontsentratsioonil 1000 nanogrammi/ml) kuni 94 % (kontsentratsioonil 0,1 nanogrammi/ml), viidates kontsentratsiooni kasvades tekkivale seondumise küllastumisele.

Tervetel vabatahtlikel kaob trandolapriil vereplasmast kiiresti, väiksema poolväärtusajaga kui 1 tund.

Trandolapriili korduva annustamise korral saavutatakse trandolapriili tasakaalukontsentratsioon ligikaudu nelja päeva jooksul, seda nii tervetel vabatahtlikel kui ka vanadel ja noortel hüpertensiivsetel patsientidel. Tasakaalukontsentratsioonis on trandolapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg vahemikus 15...23 tundi, hõlmates väikese osa manustatud ravimi kogusest; see iseloomustab tõenäoliselt seonduvust plasmas ja kudedes esineva AKE-ga. Ligikaudu 9...14% manustatud trandolapriili annusest eritatakse. Märjastatud ravimi suukaudse manustamise järgselt oli 33% radioaktiivsest märgisest leitav uriinist ning 66% väljaheidest. Tühine kogus trandolapriili eritatakse uriiniga muutumatul kujul (<0,5%).

Totaalne trandolapriili ja trandolapriilaadi plasmakliirens pärast ligikaudu 2 mg annuste manustamist intravenoosselt on vastavalt ligikaudu 52 l/h ja 7 l/h. Trandolapriili eliminatsioon läbi neerude jääb vahemikku 0,15...4 liitrit tunnis.

Patsientide erigrupid

Lapsed

Trandolapriilaadi farmakokineetikat ei ole hinnatud noorematel kui 18 aastastel patsientidel.

Vanus ja sugu

Trandolapriili farmakokineetikat on uuritud eakatel (vanemad kui 65 eluaastat) ja mõlema soo esindajatel. Trandolapriili plasmakontsentratsioon on eakatel hüpertensiivsetel patsientidel tõusnud, kuid trandolapriilaadi plasmakontsentratsioonid ja AKE inhibeerimise aktiivsus on eakatel ja noortel hüpertensiivsetel patsientidel sarnased. Trandolapriili ja trandolapriilaadi farmakokineetika ja AKE inhibeerimise aktiivsus on eakatel hüpertensiivsetel nii meessoost kui naissoost patsientidel sarnased.

Rass

Erinevasse rassi kuuluvatel inimestel ei ole farmakokineetilisi erinevusi hinnatud.

Neerupuudulikkus

Patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on väiksem kui 30 ml/min ja hemodialüüsi saavatel patsientidel on võrreldes tervete katsealustega, trandolapriili ja trandolapriilaadi plasmakontsentratsioonid ligikaudu kaks korda kõrgemad ning neerukliirens ligikaudu 85% võrra vähenenud. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav annuse kohandamine.

Maksapuudulikkus

Pärast suukaudset manustamist mõõduka alkoholi tarbimistest tekkinud tsirroosiga patsientidele, olid trandolapriili ja trandolapriilaadi plasmakontsentratsioonid vastavalt üheksa korda ja kaks korda kõrgemad kui tervetel katsealustel, kuid AKE inhibeerimise aktiivsus ei olnud seejuures mõjutatud. Tuleb kaaluda väiksemate annuste manustamist maksapuudulikkusega patsientidele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus, mutageensus ja fertiilsuse vähenemine

Reproduktiivtoksilisuse uuringud näitasid toimet järglase neerude arengule koos suurenenud neeruvaagna laienemise esinemissagedusega; seda täheldati rottidel annuste juures $\geq 10\text{mg/kg/ööpäevas}$, kuid see ei mõjutanud järglaste normaalset arengut. Trandolapriil ei avaldanu mutageenset ega kartsinogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis
Laktoosmonohüdraat
Povidoon K25
Naatriumstearüülfumaraat

Kapsli kaas:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Erütrosiin (E127)
Kollane raudoksiid (E172), ainult Gopten 2 mg kapslites
Must raudoksiid (E172), ainult Gopten 4 mg kapslites
Naatriumlaaurüülsulfaat

Kapsli keha:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Erütrosiin (E127)
Kollane raudoksiid (E172)
Naatriumlaaurüülsulfaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Gopten 2 mg: polüvinüülkloriid/polüvinülideenkloriid/alumiiniumfoolium blisterpakend. Pakend sisaldab 28, 50, 56, 60, 98 või 100 kõvakapslit.
Gopten 4 mg: polüvinüülkloriid/polüvinülideenkloriid/alumiiniumfoolium blisterpakend. Pakend sisaldab 28, 56 või 98 kõvakapslit.
Pakendis on vastavalt 2, 4 või 7 blistrit, mis sisaldavad 14 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BGP Products SIA
Mūkusalas 101
Rīga, LV 1004
Lāti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Gopten 2 mg: 121195
Gopten 4 mg: 655509

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Gopten 2 mg:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.06.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.06.2011

Gopten 4 mg:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.12.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015