

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GOPTEN 0,5 mg capsule rigide

GOPTEN 2 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

GOPTEN 0,5 mg capsule rigide

Una capsula contiene:

- principio attivo: trandolapril 0,5 mg;
- eccipienti con effetti noti: lattosio.

GOPTEN 2 mg capsule rigide

Una capsula contiene:

- principio attivo: trandolapril 2 mg;
- eccipienti con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa.

Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra con o senza segni di insufficienza cardiaca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Nell'ipertensione arteriosa: la posologia è di 1 capsula da 2 mg in una singola somministrazione giornaliera.

Questa dose può essere raddoppiata, se necessario, dopo 2 o 4 settimane dall'inizio del trattamento.

Nel soggetto anziano con funzione renale nella norma, non è necessario alcun adattamento posologico.

In caso sia stato precedentemente instaurato un trattamento diuretico è necessario osservare alcune precauzioni (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1) ed iniziare la terapia con GOPTEN 0,5 mg, 1 capsula al giorno.

Nei pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina compresa tra 30 ml/min. e 10 ml/min., il trattamento inizierà con la dose giornaliera da 0,5 mg che potrà essere aumentata ad 1 mg, se necessario.

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min., così come negli emodializzati, la posologia è di 1 capsula da 0,5 mg in un'unica somministrazione giornaliera. In questi soggetti si raccomanda un controllo periodico della potassiemia e della creatininemia.

Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico: il trattamento potrà essere iniziato da 3 a 7 giorni dopo l'infarto miocardico. La dose iniziale dovrà essere valutata sulla base della pressione arteriosa. Il trattamento sarà iniziato alla dose di 0,5 mg. Questa dose potrà essere aumentata il giorno seguente a 1 mg (sempre in monosomministrazione) e mantenuta per due giorni e poi progressivamente aumentata fino ad un massimo di 4 mg, sempre in un'unica somministrazione. Questo aumento posologico potrà essere temporaneamente sospeso in base alla tollerabilità emodinamica, come per esempio in caso di ipotensione arteriosa. In caso di ipotensione è necessario rivedere le terapie ipotensive associate (ad esempio i vasodilatatori, nitrati compresi, i diuretici, ecc.) e ridurre possibilmente i dosaggi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Dato che l'assorbimento di GOPTEN non è influenzato dal cibo, le capsule possono essere somministrate prima, durante o dopo i pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad un qualsiasi altro ACE inibitore o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Precedenti di ipersensibilità incluso edema angioneurotico (edema di Quincke) correlati ad un precedente trattamento con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore).
- Angioedema ereditario/idiopatico.
- **Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).**
 - L'uso concomitante di GOPTEN con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

GOPTEN non deve essere usato in pazienti affetti da stenosi od ostruzione aortica.

Precauzioni di carattere generale: in alcuni pazienti già sottoposti a trattamento a base di diuretici, in particolare nel caso in cui questo trattamento sia stato istituito solo di recente, la diminuzione della pressione arteriosa all'inizio del trattamento a base di trandolapril può risultare eccessiva.

Ipotensione sintomatica: nei pazienti che presentano ipertensione non associata a complicanze, dopo l'assunzione della dose iniziale di trandolapril, raramente è stata osservata la comparsa di ipotensione sintomatica come anche dopo l'aumento della dose di trandolapril. È più probabile che l'ipotensione sintomatica si manifesti in pazienti che presentino una deplezione di volume e di sodio causata da una terapia prolungata con diuretici, da una dieta iposodica, da dialisi, dalla presenza di diarrea o vomito. Di conseguenza, in questi pazienti, la terapia a base di diuretici dovrebbe essere sospesa e la deplezione di volume e/o di sodio corretta prima di dare inizio alla terapia a base di trandolapril.

Simili considerazioni possono essere applicate a pazienti con cardiopatia ischemica o con malattie cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta di pressione potrebbe provocare un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Pazienti con ipertensione nefrovascolare: gli ACE-inibitori possono essere utilizzati finché un trattamento curativo dell'ipertensione nefrovascolare viene effettuato, o se tale procedura non viene portata avanti.

Il rischio di una severa ipotensione arteriosa e insufficienza renale è aumentato in pazienti con precedente stenosi bilaterale o unilaterale dell'arteria renale in trattamento con un ACE-inibitore. I diuretici possono ulteriormente aumentarne il rischio. La perdita della funzione renale può verificarsi solo con piccole modifiche nella creatinina sierica, anche nei pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale. Per questi pazienti il trattamento dovrebbe essere iniziato in ospedale sotto stretta sorveglianza medica con basse dosi e

un attento adeguamento della dose. Il trattamento con diuretici dovrebbe essere sospeso, e la funzionalità renale e il potassio nel siero dovrebbero essere monitorati durante le prime settimane di trattamento.

Ipotensione arteriosa e/o insufficienza renale funzionale: una stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone è stata osservata in corso di deplezione idrosodica importante (regime iposodico o trattamento diuretico prolungato), di stenosi dell'arteria renale, di insufficienza cardiaca congestizia e di cirrosi ascitica. Il blocco di tale sistema con l'impiego di un inibitore dell'enzima di conversione può provocare in tali casi una ipotensione considerevole, soprattutto dopo la prima somministrazione o nel corso delle prime 2 settimane di trattamento. Più raramente può manifestarsi insufficienza renale funzionale che impone una particolare sorveglianza del soggetto.

Nel caso di precedenti trattamenti diuretici è consigliabile o interrompere il diuretico almeno 3 giorni prima dell'inizio del trattamento con GOPTEN o iniziare la terapia con 1 capsula al giorno di GOPTEN 0,5 mg.

Nel caso di ipertensione renovascolare si consiglia di iniziare il trattamento con la posologia giornaliera di 1 capsula da 0,5 mg.

Nel caso fosse necessario proseguire il trattamento diuretico, nell'insufficienza cardiaca congestizia e nell'ipertensione renovascolare, si raccomanda di sorvegliare la creatinina plasmatica, in particolare all'inizio del trattamento.

Edema angioneurotico (edema di Quincke): trandolapril può causare angioedema che include edema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. In tal caso, GOPTEN deve essere sospeso ed il paziente deve essere tenuto sotto controllo finché l'edema non sia sparito. È stato dimostrato che gli ACE inibitori sono in grado di causare più frequentemente la comparsa di episodi di angioedema in pazienti neri piuttosto che nei pazienti non neri. I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti trattati con ACE-inibitori è stato riportato angioedema intestinale. Questo deve essere preso in considerazione nei pazienti in trattamento con trandolapril che presentano dolori addominali (con o senza nausea o vomito).

Pazienti che manifestano l'edema angioneurotico devono immediatamente sospendere la terapia e devono essere monitorati fino alla risoluzione dell'edema stesso. Quando l'edema è limitato al viso, la condizione si risolve generalmente spontaneamente senza trattamento. Quando l'edema coinvolge non solo il viso ma anche la glottide può dare luogo a complicazioni pericolose per la vita a causa del rischio di ostruzione delle vie aeree.

Angioedema che coinvolge la lingua, la glottide o la laringe richiede la somministrazione sottocutanea immediata di 0,3-0,5 ml di una soluzione di adrenalina (1:1000) unitamente ad altre misure terapeutiche appropriate. Si deve prestare attenzione nei pazienti con una storia di edema angioneurotico idiopatico, e GOPTEN è controindicato se l'edema angioneurotico è una reazione avversa agli ACE inibitori (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni anafilattoidi e possibili reazioni correlate durante trattamento di desensibilizzazione: nei pazienti che ricevono una terapia con ACE-inibitori, in concomitanza con un trattamento di desensibilizzazione ai veleni animali (es. immunoterapia allergenica), si possono sviluppare reazioni anafilattoidi in alcuni casi ad esito fatale.

Reazioni anafilattoidi e possibili reazioni correlate durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL): nei pazienti che ricevono una terapia con ACE-inibitori, in concomitanza con aferesi delle LDL, si possono sviluppare reazioni anafilattoidi ad esito fatale.

Neutropenia: molto raramente sono stati segnalati casi di neutropenia senza che fosse stabilita una relazione di causa ed effetto.

Come per tutti gli inibitori dell'enzima di conversione si consigliano periodici controlli ematologici, in particolare nei pazienti affetti da collagenopatia con o senza compromissione della funzione renale.

Danno renale: la posologia dovrà essere ridotta nei soggetti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min; la funzionalità renale di questi pazienti deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafo 4.2). In pazienti affetti da insufficienza renale, insufficienza cardiaca congestizia o stenosi arteriosa renale unilaterale o bilaterale, aventi un unico rene così come dopo trapianto del rene, si corre il rischio di un peggioramento della funzione renale. Alcuni pazienti ipertesi senza alcun segno apparente di patologie renali pre-esistenti possono sviluppare aumenti dell'azotemia plasmatica e della creatinemia sierica quando il trandolapril è assunto contemporaneamente ad un diuretico. Si può verificare proteinuria particolarmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale esistente o a dosi di ACE-inibitori relativamente alte. Inoltre nei pazienti con insufficienza renale deve essere considerato il rischio di iperkaliemia e deve essere controllato regolarmente lo stato elettrolitico del paziente.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS): esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Insufficienza epatica: poiché il trandolapril è un profarmaco metabolizzato nel suo derivato attivo nel fegato, deve essere posta particolare attenzione e effettuato un accurato monitoraggio in quei pazienti con compromissione epatica.

Le concentrazioni plasmatiche di farmaco aumentano e, pertanto, si consiglia di iniziare il trattamento con 1 capsula da 0,5 mg al giorno e di adattarlo in funzione della risposta terapeutica.

Soggetti anziani: gli studi di farmacocinetica su GOPTEN nei soggetti ipertesi con età superiore a 65 anni, con funzione renale nella norma, indicano che non è necessario nessun adattamento posologico. In quelli con funzione renale alterata vedere il paragrafo 4.2.

Chirurgia/Anestesia: in pazienti sottoposti a un intervento chirurgico o in caso di anestesia con agenti che possono causare ipotensione, gli inibitori dell'enzima di conversione possono provocare una ipotensione che può essere corretta mediante espansione della volemia. Il trandolapril può inibire la formazione dell'angiotensina II secondaria al rilascio compensativo di renina.

Agranulocitosi e depressione del midollo spinale: in pazienti in terapia con ACE inibitori, sono stati osservati casi di agranulocitosi e depressione del midollo spinale. Il rischio di neutropenia sembra essere dose- e tipo-correlato e dipende dallo stato clinico del paziente. Queste reazioni sono più frequenti in pazienti con danno renale, specialmente quelli affetti da collagenopatie vascolari. Tuttavia, in pazienti affetti da collagenopatie vascolari (ad esempio lupus erythematosus e sclerodermia), deve essere effettuato un attento monitoraggio della conta dei globuli bianchi e dei livelli proteici nell'urina, specialmente se associate a funzionalità renale ridotta e a terapia concomitante in particolare con corticosteroidi e antimetaboliti. La neutropenia è reversibile dopo l'interruzione del trattamento con ACE inibitori.

Iperkaliemia: nei pazienti ipertesi, sono stati osservati aumenti di potassio nel siero, in particolar modo in quelli con insufficienza renale e/o insufficienza cardiaca.

Fattori di rischio per lo sviluppo dell'iperkaliemia includono insufficienza renale, diuretici risparmiatori di potassio, l'uso concomitante di agenti per il trattamento dell'ipokaliemia, diabete mellito e/o disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico; oppure pazienti che assumono altre sostanze attive associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es., eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Qualora l'uso concomitante degli agenti summenzionati venga considerato appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Tosse: durante il trattamento con ACE-inibitori può presentarsi una tosse secca non produttiva che scompare dopo l'interruzione del trattamento.

Malattie ereditarie

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

GOPTEN 0,5 mg capsule rigide e GOPTEN 2 mg capsule rigide contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

Gravidanza: la terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Allattamento: l'uso di trandolapril durante l'allattamento al seno non è raccomandato (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di non impiegare GOPTEN nei soggetti in età pediatrica poiché la sicurezza e l'efficacia del trandolapril nei bambini non è stata studiata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Terapia con Diuretici

La combinazione con diuretici o altri farmaci antiipertensivi può potenziare la risposta antipertensiva a trandolapril. Farmaci adrenergici-bloccanti devono essere combinati con trandolapril solo sotto attento controllo.

L'associazione di GOPTEN con diuretici risparmiatori di potassio (lo spironolattone, l'amiloride, il triamterene) o integratori di potassio può aumentare il rischio di iperkaliemia soprattutto nei soggetti con insufficienza renale, diabete mellito, e/o disfunzione ventricolare sinistra a seguito di un infarto miocardico.

Se tali associazioni dovessero rendersi necessarie è indispensabile sorvegliare frequentemente la potassiemia. Nello studio TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE), uno studio randomizzato controllato con placebo a gruppi paralleli, in pazienti sopravvissuti a infarto del miocardio acuto con una residua disfunzione sistolica ventricolare sinistra, è stata osservata iperkaliemia come evento avverso nel 5% (0,2% related) e nel 3% (non related) dei soggetti nei gruppi trattati con trandolapril e placebo rispettivamente. Ottanta soggetti (80%) in questo studio hanno ricevuto diuretici. Vedere paragrafo 4.4.

Il trandolapril può attenuare la perdita di potassio causata dai diuretici tiazidici.

Nei soggetti in trattamento con un diuretico, soprattutto quando è recente l'istituzione di tale trattamento, può esserci il rischio di ipotensione eccessiva, che può essere evitato sospendendo il diuretico qualche giorno prima dell'inizio del trattamento con GOPTEN. Se la contemporanea somministrazione di diuretico è indispensabile, occorre sorvegliare il paziente almeno nelle prime 2 ore dopo l'assunzione di GOPTEN (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Agenti antidiabetici

Nei soggetti diabetici si raccomanda un controllo della glicemia. Infatti, come con tutti gli ACE inibitori, l'uso concomitante di farmaci antidiabetici (insulina o agenti ipoglicemici orali) può potenziare l'effetto ipoglicemizzante con grave rischio di ipoglicemia.

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II, Aliskiren

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Litio

Il trandolapril può ridurre l'eliminazione del Litio. È necessario monitorare i livelli sierici di litio.

Altre interazioni

In pazienti trattati con ACE-inibitori, si sono verificate delle reazioni anafilattoidi alle membrane di poliacrilonitrile ad alto-flusso usate in emodialisi. Come per gli altri antipertensivi appartenenti a questa classe, questa combinazione deve essere evitata quando si prescrivono ACE-inibitori a pazienti sottoposti a dialisi renale.

Co-somministrazione con FANS: l'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

Come con tutti gli antiipertensivi, gli ACE inibitori somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. Inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

Pertanto deve essere intensificato il monitoraggio della pressione sanguigna quando si assume qualsiasi antinfiammatorio non steroideo oppure quando se ne interrompa l'assunzione nel caso di un paziente in trattamento con trandolapril.

I FANS, incluso l'acido acetilsalicilico, a meno che quest'ultimo venga usato a più basse dosi come anti-aggregante piastrinico, devono essere evitati con ACE-inibitori in pazienti con insufficienza cardiaca.

L'effetto ipotensivo di certi anestetici inalatori può essere aumentato dagli ACE-inibitori.

Allopurinolo, agenti citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi sistemici oppure procainamide possono aumentare il rischio di leucopenia, se usati in concomitanza con gli ACE-inibitori.

Gli antiacidi possono causare una riduzione della biodisponibilità degli ACE-inibitori.

L'alcol aumenta il rischio di ipotensione.

L'effetto antiipertensivo degli ACE-inibitori può essere ridotto dai simpaticomimetici, per cui i pazienti devono essere attentamente monitorati.

Come per tutti i trattamenti con antipertensivi, l'associazione con un neurolettico o con un antidepressivo imipraminico aumenta il rischio di ipotensione ortostatica.

La co-somministrazione degli ACE-inibitori e degli inibitori dell'mTOR (target della rapamicina nei mammiferi), come ad esempio temsirolimus, sirolimus e everolimus, può aumentare il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Nessuna interazione farmacocinetica è stata evidenziata associando GOPTEN alla digossina, furosemide e nifedipina a lento rilascio.

Non è stata evidenziata alcuna modifica delle proprietà anticoagulanti della warfarina.

Non sono state osservate interazioni cliniche in pazienti post-infartuati con disfunzione ventricolare sinistra dopo somministrazione di GOPTEN in associazione a trombolitici, aspirina, β -bloccanti, calcio-antagonisti, nitrati, anticoagulanti, diuretici o digossina.

I farmaci β -bloccanti devono essere associati a trandolapril solo tenendo i pazienti sotto stretto controllo.

Non sono state riscontrate interazioni cliniche tra trandolapril e cimetidina.

Auroterapia: sono state raramente segnalate reazioni nitritoidi (i cui sintomi includono arrossamento del volto, nausea, vomito ed ipotensione) in pazienti trattati con sali d'oro per via iniettabile (es. aurotiomalato di sodio) in concomitanza con ACE inibitori.

Nessuna interazione si manifesta con la contemporanea assunzione di cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di GOPTEN durante l'allattamento al seno, GOPTEN non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento al seno, specialmente in casi di allattamento di neonati o prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Date le proprietà farmacologiche, GOPTEN non interferisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, in alcuni individui, gli ACE inibitori possono influenzare negativamente la capacità di guidare e di usare macchinari, in particolare all'inizio del trattamento, a seguito del cambiamento dei farmaci assunti o durante l'uso concomitante di alcol. Perciò, dopo la prima dose o a seguito dell'aumento del dosaggio, non è consigliato guidare o usare macchinari per diverse ore.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella mostra le reazioni avverse riportate durante studi clinici con il trandolapril sull'ipertensione (n=2,520) e sul post-infarto del miocardio (n=876) e dall'esperienza post marketing. Le reazioni considerate come possibilmente correlate a trandolapril sono raggruppate per classe organo-sistemica e frequenza usando la seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto rara ($< 1/10000$) e non nota (reazioni avverse dall'esperienza post-marketing che non possono essere definite sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente, all'interno di ciascun gruppo di frequenza, quando la gravità può essere valutata.

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza				
	Comune	Non comune	Rara	Molto Rara	Non nota
Infezioni e infestazioni			Bronchite Faringite		
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Anemia Patologia piastrinica Patologia dei leucociti		Agranulocitosi Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità		
Patologie endocrine					Iperkaliemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperglicemia Ipercolesterolemia Iperlipidemia Iperuricemia Gotta Anoressia Appetito aumentato		
Disturbi psichiatrici		Insomnia Libido diminuita	Allucinazione Depressione Disturbo del sonno		

			Ansia Agitazione Apatia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro	Sonnolenza	Accidente cerebrovascolare Sincope Mioclono Parestesia Emicrania Emicrania senza aura Disgeusia		Attacco ischemico transitorio Emorragia cerebrale Disturbo dell'equilibrio
Patologie dell'occhio			Blefarite Edema congiuntivale Acuità visiva ridotta Patologia dell'occhio		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	Tinnitus		
Patologie cardiache		Palpitazioni	Infarto miocardico Ischemia miocardica Angina pectoris Insufficienza cardiaca Tachicardia ventricolare Tachicardia Bradycardia		Blocco atrioventricolare Arresto cardiaco Aritmia
Patologie vascolari	Ipotensione*	Vampata di calore	Iperensione Angiopatia Ipotensione ortostatica Disturbo vascolare periferico Vena varicosa		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Infezioni delle vie respiratorie superiori Infiammazione delle vie respiratorie superiori Congestione	Dispnea Epistassi Dolore orofaringeo Tosse produttiva		Broncospasmo

		delle vie respiratorie superiori	Patologia respiratoria		
Patologie gastrointestinali		Nausea Diarrea Dolore gastrointestinale Costipazione Patologie gastrointestinali	Ematemesi Gastrite Dolore addominale Vomito Dispepsia Bocca secca Flatulenza		Ileo Pancreatite
Patologie epatobiliari			Epatite Iperbilirubinemia	Colestasi	Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Eruzione cutanea	Angioedema Psoriasi Iperidrosi Eczema Acne Cute secca Patologie della pelle	Dermatite	Alopecia Orticaria Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi tossica epidermale
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale Spasmi muscolari Dolore agli arti	Artralgia Dolore osseo Osteoartrite		Mialgia
Patologie renali ed urinarie			Infezioni delle vie urinarie Insufficienza nella funzione renale Azotemia Poliuria Pollachiuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile			
Patologie congenite, familiari e genetiche			Malformazione arteriosa congenita Ittiosi vulgaris		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Astenia	Dolore toracico Edema periferico Malessere	Edema Affaticamento		Piressia

somministrazione					
Esami diagnostici			Sodio ematico diminuito Attività enzimatica anormale	Potassio ematico aumentato Gamma-glutamilttransferasi aumentata Lipasi aumentata Immunoglobuline aumentate	Conta delle piastrine diminuita Emoglobina ridotta Ematocrito ridotto Fosfatasi alcalina ematica aumentata Latticodeidrogenasi ematica aumentata Analisi di laboratorio anormale Prova di funzione epatica anormale Transaminasi aumentate Elettrocardiogramma anormale Creatinina ematica aumentata Urea ematica aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Traumatismo		

* Dallo studio clinico TRACE (n=876) l'ipotensione ha una frequenza comune nei pazienti con una disfunzione ventricolare sinistra in seguito a infarto del miocardio. Tuttavia ha una frequenza non comune negli stessi pazienti da studi clinici sull'ipertensione (n = 2,520).

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con una frequenza non nota per gli ACE-inibitori come classe.

Classificazione per sistemi ed organi	Tipo
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia emolitica Eosinofilia
Patologie del sistema nervoso	Stato confusionale
Patologie dell'occhio	Visione offuscata
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sinusite Rinite
Patologie gastrointestinali	Angioedema dell'intestino tenue Glossite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema multiforme Dermatite psoriasiforme
Esami diagnostici	Anticorpi antinucleo aumentati

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

La dose massima utilizzata durante gli studi clinici è stata di 16 mg.

A tale dose non si è manifestata alcuna intolleranza.

I sintomi da overdose sono ipotensione grave, shock, stupore, bradicardia, disturbi elettrolitici e insufficienza renale.

Dopo l'ingestione di una dose eccessiva, il paziente deve essere strettamente monitorato, preferibilmente in un reparto di terapia intensiva. Gli elettroliti sierici e la creatinina sierica devono essere misurate frequentemente. Le procedure terapeutiche dipendono dalla gravità dei sintomi. Se l'ingestione è recente, adottare misure volte ad eliminare trandolapril (per esempio vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e di sodio solfato).

In caso di ipotensione sintomatica il paziente deve essere posto nella posizione di shock e deve essere iniziato al più presto possibile un trattamento con soluzione salina fisiologica o altre forme di espansione del plasma.

Dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con angiotensina II. Bradicardia o gravi reazioni vaso-vagale devono essere trattate con l'atropina. Dovrebbe essere presa in considerazione la terapia con pacemaker. Non è noto se il trandolapril può essere eliminato dal corpo mediante emodialisi.

Trattamento

Non esiste uno specifico antidoto per un overdose di trandolapril.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitore, non associato, codice ATC: C09AA10.

Le capsule di GOPTEN contengono il profarmaco, trandolapril, un ACE-inibitore non peptidico con un gruppo carbossilico ma privo del gruppo sulfidrico. Il trandolapril si assorbe rapidamente ed è successivamente idrolizzato, in modo non specifico, nel suo potente e attivo metabolita il tradolaprilato, la cui azione è duratura nel tempo.

Il tradolaprilato si lega saldamente e in modo non saturabile all'ACE.

GOPTEN è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) plasmatica e tissutale (in particolare a livello vascolare, cardiaco e surrenalico) privo di gruppi sulfidrilici nella molecola, attivo per via orale.

L'enzima di conversione dell'angiotensina è una peptidil-dipeptidasi, ampiamente distribuita nell'organismo compresi i polmoni, i reni, il cervello, i vasi sanguigni ed il plasma, essendo localizzato nell'endotelio vascolare di questi organi, che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione vasoconstrictrice angiotensina II.

GOPTEN inibendo potentemente ed a basse concentrazioni tale enzima, diminuisce la produzione di angiotensina II, determina una riduzione della secrezione di aldosterone, del fattore natriuretico atriale ed un aumento dell'attività reninica plasmatica con un meccanismo di feed-back e delle concentrazioni dell'angiotensina I. La modulazione a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone gioca un ruolo importante nella regolazione della volemia e della pressione arteriosa e di conseguenza esplica un effetto

antiipertensivo. Altri meccanismi d'azione sono connessi all'attività vasodilatatrice degli inibitori dell'enzima di conversione: inibizione della degradazione della bradichinina, liberazione di prostaglandine e riduzione dell'attività del sistema nervoso simpatico.

L'insieme di tali proprietà potrebbe spiegare i risultati ottenuti sulla riduzione dell'ipertrofia cardiaca e sul miglioramento della funzione diastolica e vascolare negli uomini. Una diminuzione dell'ipertrofia vascolare è stata mostrata anche negli animali.

La diminuzione delle resistenze periferiche indotte da GOPTEN non si accompagna a ritenzione idrosodica né a tachicardia.

Nei soggetti ipertesi la somministrazione di GOPTEN determina una riduzione marcata della pressione arteriosa sistolica e diastolica sia nel caso in cui il paziente sia in posizione supina che eretta.

Tale attività antiipertensiva è indipendente dai valori delle concentrazioni plasmatiche di renina.

L'attività antiipertensiva compare già alla prima ora dalla somministrazione, con un effetto di picco che viene raggiunto tra le otto e le dodici ore e che si mantiene per almeno 24 ore, senza modificazioni del ritmo circadiano della pressione arteriosa, consentendo così un'unica somministrazione quotidiana.

L'attività antiipertensiva si mantiene costante anche nei trattamenti a lungo termine. Non si verificano effetti rebound alla sospensione del trattamento.

L'associazione con un diuretico o con un calcio-antagonista potenzia l'effetto antiipertensivo di GOPTEN.

In pazienti che hanno subito un infarto miocardico e presentano una disfunzione ventricolare sinistra, in presenza o meno di sintomi di insufficienza cardiaca, GOPTEN riduce la mortalità totale, cardiovascolare, da morte improvvisa e riduce anche l'evoluzione verso l'insufficienza cardiaca severa o refrattaria. Gli effetti benefici di GOPTEN sono stati osservati per qualunque età, sesso, localizzazione e gravità dell'infarto.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di GOPTEN (trandolapril), dopo somministrazione orale, ha luogo molto rapidamente.

La concentrazione plasmatica massima si raggiunge dopo circa 1 ora dalla somministrazione.

La biodisponibilità assoluta del trandolapril è di circa il 10%.

Distribuzione e biotrasformazione

Il trandolapril è idrolizzato nel suo metabolita attivo diacido, trandolaprilato. I valori mediani di concentrazione plasmatica di trandolaprilato si raggiungono dopo 3-8 ore. La biodisponibilità assoluta di trandolaprilato, a seguito della dose di trandolapril, è di circa 13%.

Il cibo non influenza la C_{max} o la AUC del trandolaprilato.

Il legame di trandolapril alle proteine plasmatiche è di circa l'80% ed è indipendente dalla concentrazione. Il volume di distribuzione del trandolapril è di circa 18 L. Il legame del trandolaprilato è concentrazione – dipendente e varia dal 65% ad una concentrazione di 1000 ng/ml fino al 94% ad una concentrazione di 0,1 ng/ml, indicando una saturazione del legame con l'aumentare della concentrazione. In volontari sani, il trandolapril scompare rapidamente dal plasma con un'emivita media inferiore ad un'ora.

Dopo somministrazioni ripetute in dose unica giornaliera, lo stato stazionario del trandolaprilato viene raggiunto mediamente in 4 giorni, sia nel soggetto adulto sano che nell'iperteso giovane o anziano. Allo stato stazionario, l'emivita effettiva del trandolaprilato è compresa tra le 15 e le 23 ore, coinvolgendo una minima frazione del farmaco somministrato, probabilmente a causa del legame all'ACE sia al livello plasmatico che tissutale.

Eliminazione

Dopo assunzione orale del prodotto radio-marcato nell'uomo, il 33% della radioattività è presente nelle urine mentre il 66% la si ritrova nelle feci.

Il trandolaprilato eliminato nelle urine sotto forma immutata rappresenta il 9-14% della dose di trandolapril somministrata.

Una quantità trascurabile di trandolapril è escreta immodificata nelle urine (<0.5%).

A seguito della somministrazione di dosaggi di 2 mg per via endovenosa, le clearance plasmatiche del trandolapril e del trandolaprilato sono rispettivamente, circa 52 litri all'ora e 7 litri all'ora.

La clearance renale del trandolaprilato varia da 0,15 - 4 litri all'ora, a seconda del dosaggio.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica: la farmacocinetica del trandolapril non è stata valutata nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Popolazione anziana e differenze di sesso: la farmacocinetica del trandolapril è stata valutata nei pazienti anziani (oltre i 65 anni di età) e in entrambi i sessi. La concentrazione plasmatica di trandolapril è aumentata nei pazienti ipertesi anziani ma la concentrazione plasmatica di trandolaprilato e l'inibizione dell'attività dell'Enzima Convertitore dell'Angiotensina risultano simili nei pazienti ipertesi anziani e in quelli giovani. La farmacocinetica del trandolapril e del trandolaprilato e l'inibizione dell'attività dell'Enzima Convertitore dell'Angiotensina sono simili nei pazienti anziani ipertesi di entrambi i sessi.

Razza: differenze farmacocinetiche non sono state valutate nelle diverse razze.

Insufficienza renale: se paragonate ai soggetti sani, le concentrazioni plasmatiche di trandolapril e di trandolaprilato risultano approssimativamente due volte maggiori e la clearance renale risulta ridotta di circa l'85%, nei pazienti che presentano una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min e nei pazienti sottoposti ad emodialisi. Nei pazienti affetti da insufficienza renale, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza epatica: in seguito alla somministrazione orale di trandolapril nei pazienti affetti da cirrosi epatica alcolica lieve o moderata, le concentrazioni plasmatiche di trandolapril e di trandolaprilato sono risultate, rispettivamente, nove volte e due volte maggiori rispetto a quelle registrate nei soggetti sani, ma l'inibizione dell'attività dell'Enzima Convertitore dell'Angiotensina non risulta essere stata influenzata. Nei pazienti affetti da insufficienza epatica, dovrebbe essere presa in considerazione l'eventualità di una somministrazione di dosi più basse.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

La DL₅₀ di GOPTEN, dopo somministrazione orale, è risultata rispettivamente di 4875 mg/kg nel topo maschio e di 3990 mg/kg nella femmina, mentre nel cane, essa è risultata di 2000 mg/kg.

Dopo somministrazione intraperitoneale, la DL₅₀ è stata dell'ordine di 1285 mg/kg nel ratto e di 1435 mg/kg nel topo. I risultati degli studi sulla tossicità cronica (18 mesi nel ratto trattato con dosi di 0,25 - 1,5 e 9 mg/kg/die; 12 mesi nel cane trattato con dosi di 0,25 - 2,5 e 25 mg/kg/die) dimostrano che GOPTEN non ha effetti tossici di rilievo, salvo alcune modificazioni dei parametri chimico-clinici correlabili con la specifica azione farmacodinamica degli inibitori dell'enzima di conversione.

Le prove di cancerogenesi, mutagenesi e teratogenesi condotte su diverse specie animali (topo, ratto, coniglio e scimmia) hanno dato risultati negativi.

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato effetti sullo sviluppo renale della prole con un' aumentata incidenza sulla dilatazione pelvica renale; ciò è stato osservato a dosaggi di 10 mg/kg/die e superiori e soprattutto nei ratti questi cambiamenti non hanno influenzato il normale sviluppo della prole.

Test specifici non rivelano alcun effetto immuno-tossico di GOPTEN.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais, **lattosio**, povidone, sodio stearil fumarato.

Composizione della capsula: eritrosina (E 127), gelatina, ossido di ferro giallo (E 172), titanio diossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Capsule rigide da 0,5 mg: 2 anni.

Capsule rigide da 2 mg: 4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Capsule di gelatina rigida.

Colore: testa giallo, corpo rosso (GOPTEN 0,5 mg); testa e corpo rosso (GOPTEN 2 mg), confezionate in blister termoformato inserito in astuccio di cartone con relativo foglio illustrativo.

I blister termoformati hanno la seguente composizione: PVC/PVdC/ALU trasparente.

Astuccio da 28 capsule da 0,5 mg

Astuccio da 56 capsule da 0,5 mg

Astuccio da 14 capsule da 2 mg

Astuccio da 28 capsule da 2 mg

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BGP Products S.r.l. - Viale Giorgio Ribotta 11, 00144 Roma (RM)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

28 capsule rigide da 0,5 mg- A.I.C.: n. 028267021

56 capsule rigide da 0,5 mg- A.I.C.: n. 028267045

14 capsule rigide da 2 mg- A.I.C.: n. 028267019

28 capsule rigide da 2 mg- A.I.C.: n. 028267033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione

28 capsule rigide da 0,5 mg: 15 novembre 1994

56 capsule rigide da 0,5 mg: 03 settembre 2001

14 capsule rigide da 2 mg: 15 novembre 1994

28 capsule rigide da 2 mg: 03 settembre 2001

Data del rinnovo più recente

15 novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO