

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Gopten® 0.5 mg Kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Her kapsül, 0.5 mg trandolapril içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Mısır nişastası 37.15 mg, laktoz 56.00 mg, povidon 5.35 mg, sodyum stearil fumarat 1 mg

Kapsül bileşimi: Jelatin 39.11 mg, titanyum dioksit (E 171) 0.416 mg, sarı demir oksit (E 172) 0.186 mg, sodyum lauril sülfat 0.08

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Kapsül

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

Gopten'in 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 tedavisi, kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaktadır. Ayrıca ağır veya dirençli kalp yetersizliği oluşumunu ve ani ölüm riskini anlamlı olarak düşürmüştür.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### *Erişkinler:*

##### *Hipertansiyon*

##### **Pozoloji ve uygulama sıklığı**

Konjestif kalp yetersizliği ve renal ya da hepatik yetersizliği bulunmayan, diüretik kullanmayan hastalar için önerilen başlangıç dozu 0.5-1 mg arasında olup günde tek doz olarak en fazla 2 mg önerilmektedir. Siyah ırktan olan hastalar için önerilen başlangıç dozu 2 mg'dır. 0.5 mg dozu bu hastaların yalnızca küçük bir bölümünde terapötik yanıt sağlayacaktır. Dozaj, hastanın yanıtına göre, 1-4 haftalık aralıklarla iki katına çıkarılmalıdır. Maksimum doz günde 4-8 mg'dır.

Olağan idame dozu günde tek doz olarak 1 mg ile 4 mg arasındadır. Eğer 4-8 mg trandolapril dozlarında hastanın yanıtı yine yeterli değilse diüretiklerle ve/veya kalsiyum kanal blokerleriyle kombinasyon tedavisi göz önüne alınmalıdır.

### ***Miyokard Enfarktüsü Sonrasında Sol Ventrikül Disfonksiyonu***

#### **Pozoloji ve uygulama sıklığı**

Bir miyokard enfarktüsünü takiben, tedaviye üçüncü gün gibi erken bir dönemde başlanabilir. Tedaviye 0.5-1 mg arasındaki bir günlük dozla başlanmalıdır. Doz progresif olarak maksimum günde bir defa 4 mg dozuna kadar çıkarılmalıdır. Semptomatik hipotansiyon gibi tolerabilite sorunlarına bağlı olarak bu zorlu titrasyon geçici olarak ertelenebilir.

Hipotansiyon durumunda nitratlar dahil vazodilatörler ve diüretikler gibi bütün eşzamanlı antihipertansif ilaçlar dikkatle kontrol edilmeli ve mümkünse bunların dozları düşürülmelidir.

Trandolapril dozu, ancak önceki önlemler etkili olmadığında veya uygulanamadığında düşürülmelidir.

#### ***Önceki Diüretik Tedavisi:***

Uyarılmış bir renin-anjiyotensin sistemi yüzünden (örn., su ve sodyum eksikliği olan hastalar) risk altında 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 yeniden başlanabilir.

#### **Uygulama süresi**

Hipertansiyon kronik bir hastalık olduğu için, Gopten® 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**

#### ***Kalp Yetmezliği:***

Renal yetmezlikle birlikte veya birlikte olmayan konjestif kalp yetmezlikli hipertansif hastalarda ADE inhibitörleriyle tedaviden sonra semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu hastalarda tedaviye, yakın tıbbi gözlem altında günde bir defa 0.5 mg - 1 mg dozuyla başlanmalıdır.

#### ***Renal Yetmezlikte Doz Ayarlaması:***

Orta dereceli renal yetmezliği (kreatinin klirensi 30-70mL/dak) olan hastalar için olağan erişkin ve yaşlı dozajları önerilir. Daha şiddetli renal yetmezliği olan hastalar için (kreatinin klirensi 10-30 mL/dak) trandolapril 0.5 mg dozunda başlanmalıdır. Gerekirse dozaj arttırılabilir.

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalar için (kreatinin klirensi 10 mL/dak'dan az) günde tek doz olarak 0.5 mg dozajı önerilmektedir ama maksimum günlük doz 2 mg'ı geçmemelidir. Bu hastalarda tedavi sıkı tıbbi gözetim altında olmalıdır.

#### *Diyaliz:*

Trandolapril veya trandolaprilatın diyalizle uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, diyalizin dolaşımdaki aktif madde olan trandolapril ile uzaklaştırarak kan basıncı kontrolünde olası bir kayba neden olması beklenebilir. Bu nedenle, diyaliz sırasında hastanın kan basıncı dikkatle izlenmeli ve gerekirse trandolapril dozajı ayarlanmalıdır.

#### *Hepatik Yetmezlikte Doz Ayarlaması:*

Karaciğer fonksiyonlarında şiddetli azalma olan hastalarda ana bileşik trandolaprilin ve aktif metabolit trandolaprilatın metabolik klirensinde azalma olduğundan, plazma trandolapril düzeylerinde büyük bir artış ve trandolaprilat düzeylerinde daha küçük bir artış meydana gelir. Bu nedenle, trandolapril tedavisine yakın tıbbi gözetim altında, günde bir defa 0.5 mg dozunda başlanmalıdır.

#### *Pediyatrik popülasyon:*

Trandolapril ile çocuklarda bir çalışma yapılmadığından çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

#### *Geriatrik popülasyon:*

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

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Trandolapril aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Trandolapril veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Bir ADE inhibitörü kullanımıyla bağlantılı anjiyoödem öyküsü varlığı
- Hereditör/idiyopatik anjiyoödem
- Gebelikte kullanımı
- Laktasyonda kullanımı

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Trandolapril aort stenozu veya dışarı akım obstrüksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

#### ***Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu:***

Trandolapril karaciğerde aktif formuna metabolize olan bir ön ilaç olduğundan, karaciğer fonksiyonu azalmış olan hastalarda dikkatli olunmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

#### ***Semptomatik Hipotansiyon:***

Komplike olmayan hipertansif hastalarda trandolaprilin başlangıç dozundan sonra ve trandolapril 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 olasılık daha

yüksektir. Bu nedenle, söz konusu hastalarda trandolapril tedavisine başlanmadan önce diüretik tedavisi kesilmeli ve hacim ve/veya tuz düzeyi düzeltilmelidir.

#### ***Agranülositoz ve Kemik İliği Depresyonu:***

ADE kullanan hastalarda agranülositoz ve kemik iliği depresyonu görülmüştür. Bu reaksiyonlar renal yetmezliği olanlarda, özellikle kollajen-vasküler hastalıkları olanlarda daha sıktır. Kollajen-vasküler hastalıkları olan hastalarda (örn. sistemik lupus eritematosus ve skleroderma), özellikle renal fonksiyonları bozuk olanlarda ve özellikle kortikosteroid ve antimetabolitlerle eşzamanlı tedavi uygulananlarda lökosit sayıları ve idrarda protein düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

#### ***Anjiyoödem:***

Trandolapril yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glottis ve/veya larinkste anjiyoödem neden olabilir. ADE inhibitörlerinin, siyah ırktan olan hastalarda, olmayanlara göre daha yüksek oranda anjiyoödem neden oldukları gösterilmiştir.

#### ***Önceden Diüretik Tedavisi:***

Halen diüretik tedavisi görmekte olan bazı hastalarda, özellikle de bu tedaviye yakınlarda başlanmış ise, trandolapril tedavisi başlandığındaki kan basıncı azalması, aşırı düzeylerde olabilir.

#### ***Renal Fonksiyon Bozukluğu:***

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda trandolaprilin düşük dozda verilmesi gerekebilir; bu gibi hastalarda renal fonksiyon yakından izlenmelidir. Renal yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği veya unilateral veya bilateral renal arter stenozu olan hipertansif hastalarda, tek böbreği olanlarda ya da renal transplantasyondan sonra renal fonksiyonda azalma riski vardır.

Görünürde önceden mevcut renal vasküler hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, trandolapril bir diüretik ile eşzamanlı olarak verildiğinde kan üre ve serum kreatinin artışları meydana gelebilir. Proteinüri oluşabilir.

#### ***Hiperkalemi:***

Hipertansif hastalarda, serum potasyum düzeylerinde yükselme gözlenmiştir.

#### ***Cerrahi/anestezi:***

Hipotansiyona neden olan ajanlarla anestezi veya cerrahi uygulanan hastalarda trandolapril, kompensatuar renin salınmasına bağlı anjiyotensin II oluşumunu bloke edebilir.

#### ***Çocuklarda Kullanımı:***

Çocuklarda kullanım etkinliği ve güvenliliği üzerinde çalışılmamıştır.

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 ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

***Diüretik Tedavisi:***

Diüretiklerle veya başka antihipertansif ajanlarla kombinasyon trandolaprile karşı antihipertansif yanıtı potansiyalize edebilir. Adrenerjik-blokaj yapan ilaçlar trandolapril ile, ancak dikkatli bir gözetim altında kombine edilmelidir.

Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, triamteren veya amilorid) veya potasyum destekleyicileri kullanılması özellikle renal yetmezlikte hiperkalemi riskini artırabilir. Trandolapril tiyazid diüretiklerinin neden olduğu potasyum kaybını azaltabilir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

***Antidiyabetik Ajanlar:***

Bütün ADE inhibitörleriyle olduğu gibi, antidiyabetik ilaçların (insülin veya oral hipoglisemik ajanlar) eşzamanlı kullanımı kan glikozunu düşürücü etkide artışa ve bununla birlikte daha büyük hipoglisemi riskine neden olabilirler.

***Lityum:***

Trandolapril, lityumun eliminasyonunu azaltabilir.

***Diğer:***

ADE inhibitörüyle tedavi edilen hastalarda, hemodiyalizde kullanılan yüksek akımlı poliakrilonitril membranlarla anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu kimyasal sınıftan olan diğer antihipertansiflerle olduğu gibi, renal diyaliz hastalarına ADE inhibitörleri reçetelenirken bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Diğer tüm antihipertansiflerde olduğu gibi trandolaprilin antihipertansif etkisi NSAİ (Nonsteroid Antienflamatuar İlaç)'lerin birlikte verilmesiyle azalabilir. Trandolapril tedavisindeki hastalara NSAİ ilave edildiği veya kesildiği zaman kan basıncı monitorizasyonu artırılmalıdır.

Belirli inhalasyon anestetiklerinin hipotansif etkileri ADE inhibitörleri tarafından artırılabilir.

Sitostatik veya immünoşüpresif ajanlar ile sistemik kortikosteroidlerin ADE inhibitörleriyle eşzamanlı kullanımı lökopeni riskini artırabilir.

Myokard enfarktüsünden sonra sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda trandolapril, trombolitikler, aspirin, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar, antikoagülanlar, veya digoksin ile eşzamanlı olarak verildiğinde etkileşim gözlenmemiştir.

**4.6 Gebelik ve laktasyon**

***Genel tavsiye:*** Gebelik Kategorisi: C (birinci trimester) ve D (ikinci ve üçüncü trimester).

***Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):*** Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

***Gebelik:*** Trandolaprilin gebelikte kullanımı kontrendikedir. Tedaviye başlamadan önce gebelik ekarte edilmeli ve tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınılmalıdır. Annenin

gebeliğin ortasında veya sonunda ADE inhibitörlerine maruz kalması anüri ya da renal yetmezlikle birlikte oligohidramniyos ve neonatal hipotansiyon ile ilişkili bulunmuştur.

**Laktasyon dönemi:** Trandolaprilin laktasyonda kullanımı kontrendikedir.

**Üreme yeteneği (fertilite):** Yürütülen üreme toksisitesi çalışmaları, trandolapril nedeniyle fertilitede bozulma olduğunu göstermemektedir.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Trandolaprilin farmakolojik özelliklerine göre özel bir etki beklenmemektedir. Ancak ADE inhibitörleri bazı bireylerde özellikle tedavinin başlangıcında, başka bir 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 kullanılmaması önerilir.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

##### **Klinik Araştırmalar Sırasında Bildirilen Reaksiyonlar**

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, trandolapril ile yürütülen uzun dönemli klinik araştırmalarda bildirilmiştir. Her sistem organ sınıfı içinde, reaksiyonlar, aşağıdaki sıklık derecesi sınıfı içerisinde verilmektedir; yaygın (>1/100, <1/10), yaygın olmayan (>1/1,000, <1/100).

Vücut Sistemi	Sıklık	Tercihli Terim
Sinir sistemi bozuklukları	Yaygın	Baş ağrısı Baş dönmesi
Kardiyak bozukluklar	Yaygın olmayan	Palpitasyon
Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar	Yaygın	Öksürük
Gastrointestinal bozukluklar	Yaygın olmayan	Bulantı
Deri ve derialtı dokusu bozuklukları	Yaygın olmayan	Pruritus Döküntü
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar	Yaygın Yaygın olmayan	Asteni Kırgınlık hali

##### **Pazarlama Sonrası Gözlem veya Faz IV Klinik Çalışmalarda Gözlenen Reaksiyonlar:**

Trandolapril ile görülen anlamlı yan etkiler aşağıda vücut sistemlerine göre verilmiştir:

Vücut Sistemi	Advers Olay
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Bronşit
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Agranülositoz Lökopeni
İmmün sistem bozuklukları	Pruritus ve deri döküntülerini de içine alan alerjik hipersensitivite reaksiyonları
Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı

	Kusma Abdominal ağrı Diyare Ağız kuruluğu Pankreatit
Deri ve derialtı dokusu bozuklukları	Anjiyoödem Alopesi Terleme
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar	Ateş
İncelemeler	BUN ve serum kreatinin artışları Trombosit sayısında azalma Karaciğer enzimlerinde artış (SGOT ve SGPT dahil)

**Aşağıdaki yan etkiler ADE inhibitörleri sınıfı için bildirilmiştir:**

<b>Vücut Sistemi</b>	<b>Advers Olay</b>
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Pansitopeni
Sinir sistemi bozuklukları	Geçici iskemik atak
Kardiyak bozukluklar	Angina pectoris Miyokard enfarktüsü AV blok Bradikardi Kardiyak arest Taşikardi
Vasküler bozukluklar	Serebral hemoraji
Deri ve derialtı dokusu bozuklukları	Eritema multiforme Stevens-Johnson sendromu Toksik epidermal nekroliz
Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları	Miyalji
İncelemeler	Hemoglobin azalması Hematokrit azalması

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

ADE inhibitörleriyle beklenen semptomlar şiddetli hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit bozukluğu ve renal yetmezliktir.

Yakın zaman önce alıma bağlı aşırı doz durumunda mide içeriğinin boşaltılması dikkate alınmalıdır. Kan basıncı izlenmeli ve eğer hipotansiyon gelişirse hacim genişletilmesi düşünülmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri  
ATC kodu: C09AA10

Trandolapril kapsül, bir karboksil grubuna sahip olan ama sülfhidril grubu içermeyen bir non-peptid ADE inhibitörü olan, ön ilaç trandolapril içerir. Trandolapril hızla absorbe edilir ve ardından potent, uzun-etkili metaboliti olan trandolaprilata non-spesifik biçimde hidrolize olur.

Trandolapril ADE'ye sıkıca ve satüre edilebilir bir şekilde bağlanır.

ADE, anjiyotensin I'in vazokonstriktif etkili anjiyotensin II'ye dönüşümünü sağlayan ve bradikinin inaktif parçalarına ayrılması reaksiyonunu katalize eden bir peptidildipeptidaz enzimidir.

Trandolapril uygulaması anjiyotensin II, aldosteron ve atriyal natriüretik faktör konsantrasyonunun azalmasına, plazmadaki renin aktivitesinin ve anjiyotensin I konsantrasyonunun artmasına neden olur. Böylece, kan hacmi ve kan basıncının ayarlanmasında önemli rol oynayan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini düzenleyerek yararlı bir antihipertansif etki gösterir.

Olağan terapötik dozlarda trandolapril uygulaması hipertansif hastalarda hem ayakta hem de yatar pozisyonundaki kan basıncında belirgin bir düşüşe neden olur. Bir saatin sonunda belirginleşen antihipertansif etki, 8 ile 12. saatler arasında doruk değerine ulaşarak en az 24 saat devam eder. Sirkadyan kan basıncı ritminde değişiklik görülmez.

Trandolaprilin indüklediği periferik direnç düşüşü sırasında, sıvı ve sodyum retansiyonu veya taşikardi oluşmamaktadır.

Uzun süreli tedavide, ilacın kan basıncı düşürücü etkisi devamlıdır; tolerans gelişimi yoktur. Tedavi kesildikten sonra rebound hipertansiyon etkisi ortaya çıkmaz.

Trandolaprilin bir diüretikle veya kalsiyum antagonistiyle kombinasyonu, ilacın kan basıncı düşürücü etkisini kuvvetlendirir.

ADE-inhibitörlerinin vazodilatatör etkinlikleriyle bağlantılı olması muhtemel diğer mekanizmalar; bradikinin parçalanmasının ve prostaglandinlerin salımının inhibisyonu ve bunun yanında sempatik sinir etkinliğinde azalmayı içerir. Trandolaprilin bu kombine özellikleri, insanlarda diyastolik fonksiyon ve arteriyel kompliyansa düzelme, ve kardiyak hipertrofide gerileme sağlanmasını açıklar niteliktedir. Ayrıca, hayvanlarda vasküler hipertrofide de gerileme olduğu gösterilmiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### *Emilim:*

Trandolapril oral uygulamadan sonra çok hızlı absorbe edilir. Trandolaprilin doruk plazma konsantrasyonu alımdan yaklaşık 1 saat sonra gözlemlenir. Trandolaprilin mutlak biyoyararlanımı % 10 civarındadır.

Trandolapril spesifik bir ADE inhibitörü olan, aktif diasit metaboliti trandolaprilata hidrolize olur. Trandolaprilatın doruk plazma konsantrasyonlarına alımdan dört ila on saat sonra ulaşılır. Trandolapril dozunu takip eden trandolaprilatın mutlak biyoyararlılığı % 70 oranındadır. Gıda alımı trandolaprilatın  $C_{max}$  (Maksimum Plazma Konsantrasyonu) ve AUC (Eğri Altında Kalan Alan) değerlerini etkilemez.



#### *Dağılım:*

Plazmada trandolaprilatın konsantrasyondan bağımsız olarak %80'den fazlası proteine bağlanır. Trandolaprilin dağılım hacmi yaklaşık 18 litredir. Bağlanan trandolaprilat, konsantrasyona bağlı olarak 1000 ng/ml'de %65 ile 0.1 ng/ml'de %94 arasında değişmektedir. Artan konsantrasyon ile bağlanma satüre olmaktadır.

#### *Biyotransformasyon:*

Sağlıklı gönüllülerde trandolapril bir saatten daha kısa bir yarı ömür ile plazmadan uzaklaşır. Gerek sağlıklı gönüllüler, gerekse genç veya yetişkin hipertansif hastalarda tekrarlı trandolapril uygulamasında, kararlı duruma ulaşılması yaklaşık 4 gün sürer. Kararlı durumda trandolaprilatın etkin yarı ömrü 16 ile 24 saat arasındadır ve uygulanan ilacın küçük bir kısmı muhtemelen, plazma ve doku ADE'sine bağlanmayı temsil etmektedir.

#### *Atılım:*

Radyoaktif işaretli ilacın oral uygulaması sonrasında, radyoaktivitenin %33'ü idrarda, %66'sı ise feçeste bulunmuştur. Uygulanan trandolapril dozunun yaklaşık %10 ile 15'i trandolaprilat olarak idrardan atılır. İhmal edilebilir miktarda trandolapril ise (<%0.5) idrarla değişmeden atılmaktadır.

Yaklaşık 2 mg intravenöz doz uygulaması sonucu, trandolaprilin total plazma klirensi saatte 52 litre, trandolaprilatın ise saatte 7 litredir.

Trandolaprilatın renal klirensi, doza bağlı olarak, saatte 1-4 litre arasında değişmektedir.

### ***Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler***

#### *Böbrek yetmezliği:*

Trandolaprilatın renal klirensi, kreatinin klirensiyle orantılıdır. Kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında olan hastaların ve hemodiyaliz hastalarının, trandolapril ve trandolaprilat plazma konsantrasyonları normal hastalardan iki kat fazla, renal klirensleri ise %85 oranında azdır. Renal problemleri olan hastalara doz ayarlaması yapılması tavsiye edilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tekrarlı doz uygulaması ardından da, ortalama dört günde kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşılır ve böbrek yetmezliğinin şiddeti bu süreyi etkilemez.

#### *Karaciğer yetmezliği:*

Oral uygulama sonucu hafif ve orta şiddetli alkolik siroz hastalarının trandolapril plazma konsantrasyonu normal hastalardan 9 kat, trandolaprilat plazma konsantrasyonu ise 2 kat daha fazladır. Ancak ADE aktivitesinin inhibisyonu etkilenmez. Karaciğer yetersizliği bulunan hastalara düşük doz uygulaması yapılmalıdır.

#### *Pediyatrik popülasyon:*

18 yaşın altındaki hastalarda trandolapril farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

#### *Geriatrik popülasyon ve cinsiyet:*

Trandolapril farmakokinetiği her iki cinsten yaşlı hastalarda (65 yaş üzeri) araştırılmıştır. Yaşlı hipertansif hastalarda, trandolaprilin plazma konsantrasyonu artarken, trandolaprilat plazma konsantrasyonunun ve ADE aktivitesi inhibisyonunun

genç hastalarla aynı olduğu tespit edilmiştir. Trandolapril ve trandolaprilat farmakokinetiği ile ADE aktivitesinin inhibisyonu kadın ve erkek yaşlı hipertansif hastalarda benzerdir.

*Irk:*

Farklı ırklardaki farmakokinetik değişiklikler değerlendirilmemiştir.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### Akut toksisite

Oral alımdan sonra Gopten DL<sub>50</sub>, erkek ve dişi farelerde sırasıyla 4875 mg/kg ve 3990 mg/kg iken, köpeklerde 2000 mg/kg'dır. İntraperitoneal uygulamadan sonra, DL<sub>50</sub> sıçanlarda 1285 mg/kg ve farelerde 1435 mg/kg'dır. 1000 mg/kg trandolapril dozu erkek ve dişi köpeklerde ölüme neden olmamıştır. Klinik olarak anlamlı bulgular yoktur.

#### Kronik toksisite

Sıçanlarda (78 haftaya kadar) ve köpeklerde (52 haftaya kadar) yapılan kronik toksisite çalışmalarında anemi ve renal etkiler gözlemlenmiştir. Söz konusu bulgular sıçanlarda köpeklerden daha belirgindir. Gastrointestinal lezyonlar da gözlemlenmiştir. Histopatolojik incelemede, sıçanlarda glomerülonefroz ve köpeklerde kortikal tübül dilatasyonu gibi renal olaylar saptanmıştır.

Kronik toksisiteye ilişkin klinik çalışmalar (18 ay süreyle günde 0.25 – 1.5 ve 9 mg/kg doz verilen sıçanlarda ; 12 ay süreyle günde 0.25 – 2.5 ve 25 mg/kg doz verilen köpeklerde) Gopten'in dönüştürücü enzim inhibitörlerinin farmakodinamik spesifik etkisine ilişkin kimyasal-klinik parametrelerdeki bazı değişimler dışında anlamlı toksik etkileri olmadığını göstermiştir.

#### Tümörojenisite ve mutajenik potansiyel

Karsinojenisite çalışmalarında farelerde (18 ay süreyle 1, 5 ve 25 mg/kg dozlarında) ve sıçanlarda (2 yıl süreyle 0.25, 2 ve 8 mg/kg dozlarında) trandolaprilin tümörojenik bir etkisine ilişkin kanıtlar bulunmamıştır. Farklı cinsten hayvanlarda (fareler, sıçanlar, tavşanlar ve maymunlar) yapılan karsinogenez, mutajenisite ve teratogenez çalışmalarında negatif sonuçlar elde edilmiştir.

Her iki türde kilo kaybı ve sıçanlarda besin ve su tüketimi üzerindeki etkiler gibi yan etkilerine ilave olarak, trandolapril farelerde orta ve yüksek dozlardan sonra renal lezyonlara yol açmıştır.

Trandolapril ile yapılan kapsamlı mutajenisite çalışmaları negatif sonuçlar vermiştir.

#### Üreme toksisitesi

*Bir sıçan çalışmasında:* Sıçanlarda bir teratojenisite, peri/post-natal ve fertilité çalışması yapılmıştır. Embriyotoksik doz annelerdeki toksik dozdan açıkça daha aşağıdadır. İlaç verilen annelerin yavrularında günde 10 mg/kg ve üzeri dozlarda renal pelvik dilatasyon insidansları yüksektir ancak bu değişim yavruların normal gelişmesini etkilememiştir. İlâveten, kafatası kemikleri, vertebralar ve sternumun inkomplet kemikleşme insidansı, ilaç verilen hayvanların F1 jenerasyonunda kontrol grubuna göre daha yüksektir.

*Tavşan çalışmaları:* Anneler ve embriyolarda çok düşük dozların toksik olduğu bulunmuştur (abortus oranında artış). İki batında doğan dört yavru da 0.8 mg/kg/gün doz düzeyinde kafatası kemiklerinde malformasyon görülmüştür.

*Cynomolgus maymunlarında:* Trandolapril abortus oranını arttırmıştır; ancak küçük örneklem boyutu nedeniyle primatlarda olası bir teratojenik potansiyele ilişkin bir sonuç önermesi çıkarılamaz.

#### İmmünotoksikoloji

Trandolaprilin antijenik potansiyeli uygun fare ve kobay test sistemlerinde araştırılmıştır. Trandolapril uygulanması testlerin hiçbirinde sensitizasyona neden olmamıştır.

Spesifik testlerde Gopten'in neden olduğu bir immüno-toksik etki görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mısır nişastası, laktoz, povidon, sodyum stearil fumarat

Kapsül bileşimi: Jelatin, titanyum dioksit (E 171), sarı demir oksit (E 172), sodyum lauril sülfat

### **6.2 Geçimsizlikler**

Mevcut değil.

### **6.3 Raf ömrü**

Raf ömrü : 2 yıl (24 ay)

Bu ilaç, kutusu üzerindeki son kullanım tarihi geçtikten sonra kullanılmamalıdır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

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

Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Poliamid/Aluminyum/PVC'den oluşan blister ambalajda.

Her kutuda 20 kapsül bulunmaktadır.

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

Kapsüller, bir miktar mayi ile alınmalıdır.

Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler ulusal mevzuat doğrultusunda imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ABBOTT Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.,

Ekinciler Cad, Hedef Plaza No: 3,

Kavacık-Beykoz, 34810 İSTANBUL

Tel: 0216 538 74 00

Faks: 0216 425 16 02

**8. RUHSAT NUMARASI**

111/11

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 31.10.2001

Son yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

---