

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gopten 0,5 mg, capsule
Gopten 1 mg, capsule
Gopten 2 mg, capsule

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Gopten 0,5 mg bevat per capsule 0,5 mg trandolapril.
Gopten 1 mg bevat per capsule 1 mg trandolapril.
Gopten 2 mg bevat per capsule 2 mg trandolapril.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule

Gopten 0,5 mg capsule is geel met rood.
Gopten 1 mg capsule is oranje met rood.
Gopten 2 mg capsule is rood.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Essentiële hypertensie
- Linker ventrikeldisfunctie (ejectiefractie $\leq 35\%$ en/of wall-motion index $\leq 1,2$) na een myocardinfarct, al of niet gepaard gaande met symptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aangezien de absorptie niet wordt beïnvloed door gelijktijdig gebruik van voedsel, mag trandolapril worden ingenomen voor, tijdens of na de maaltijden.

De capsules kunnen met wat water voor, tijdens of na de maaltijd, in één gift per dag worden ingenomen; heel doorslikken.

Dosering bij volwassenen met een normale nierfunctie:

De minimale dagdosis, waarbij een 24 uur aanhoudend bloeddrukverlagend effect mag worden verwacht bij essentiële hypertensie, bedraagt 1 milligram.

De gebruikelijke dosering bij essentiële hypertensie is 2 mg, in één enkele dosis per etmaal.

Deze dosis mag zonodig geleidelijk worden verhoogd tot 4 mg na twee tot vier weken behandeling.

De startdosering bij linker ventrikeldisfunctie na een myocardinfarct is 1 mg éénmaal daags, te beginnen op de derde dag na het myocardinfarct. De dosering dient na 2 dagen verhoogd te worden naar 2 mg. Na 4 weken dient 4 mg éénmaal daags gegeven te worden. Indien deze dosering niet verdragen wordt kan worden volstaan met het geven van 2 of 1 mg éénmaal daags.

Patiënten van het negroïde ras hebben een startdosering van 2 mg nodig. Met een dosering van 0,5 mg zal maar in een klein deel van de patiënten een therapeutisch effect bereikt worden.

Bij bejaarde patiënten met een voor de leeftijd normale nierfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig.

Bij situaties die gepaard gaan met een verhoogd risico op het ontwikkelen van symptomatische hypotensie bij de aanvang van de behandeling, bijvoorbeeld bij voorafgaande behandeling met een diureticum, het gebruik van een zoutarm dieet en bij congestief hartfalen, dienen voorzorgen te worden genomen (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik") en de behandeling met 0,5 mg trandolapril éénmaal daags te worden begonnen.

Dosering bij gestoorde nierfunctie:

Bij een creatinineklaring van 10-30 ml/min moet de behandeling worden begonnen met 0,5 mg éénmaal daags.

Deze dosering mag worden verhoogd tot maximaal 2 mg trandolapril per etmaal. Bij een creatinineklaring lager dan 10 ml/min is de aanvangsdosering eveneens 0,5 mg éénmaal daags. Bij deze patiënten dienen de gebruikelijke periodieke controles van kalium- en creatininespiegels in het bloed, plaats te vinden.

Een dosering voor patiënten met een terminale nierinsufficiëntie, die hemodialyse ondergaan, is niet vastgesteld.

Voor patiënten met een creatinineklaring groter dan 30 ml/minuut hoeft de startdosering niet te worden aangepast.

Dosering bij gestoorde leverfunctie:

De behandeling dient te worden begonnen met 0,5 mg trandolapril per 24 uur en afhankelijk van het klinisch resultaat te worden verhoogd.

Er is geen dosering voor kinderen vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen
- Bekende overgevoeligheid voor andere ACE-remmers
- Angioneurotisch oedeem (Quincke's oedeem) dat in verband is gebracht met eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk/idiopathisch angioneurotisch oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie:

ACE-remmers kunnen een aanzienlijke bloeddrukdaling veroorzaken, met name na de eerste dosis. Symptomatische hypotensie wordt zelden gezien in hypertensiepatiënten bij wie geen verdere complicaties bestaan. Het kan wel voorkomen bij volume-depletie door behandeling met diuretica, zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken. Het is waargenomen bij patiënten met ernstig hartfalen met of zonder nierinsufficiëntie. De kans is groter bij patiënten die behandeld worden met hoge dosis lis-diuretica, of die lijden aan hyponatriëmie of een nierfunctiestoornis.

Bij deze patiënten dient de instelling van de behandeling plaats te vinden onder medisch toezicht, bij voorkeur in het ziekenhuis, waarbij de startdosering 0,5 mg per etmaal bedraagt

en er zo voorzichtig mogelijk moet worden verhoogd. Indien mogelijk, moet de behandeling met diuretica tijdelijk worden gestaakt.

Dezelfde overwegingen zijn geldig voor patiënten met angina pectoris of cerebrovasculaire aandoeningen bij wie een buitengewoon lage bloeddruk kan leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident. Indien hypotensie optreedt dient men de patiënt neer te leggen. Aanvulling van het volume met intraveneuze toediening van 0,9% NaCl kan nodig zijn. Nadat hypotensie, die ontstaan is na de startdosering, effectief is behandeld, kan er voorzichtig verder worden behandeld met trandolapril.

Patiënten met renovasculaire hypertensie:

Er is een verhoogde kans op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie bij patiënten met renovasculaire hypertensie, in het bijzonder wanneer er sprake is van een bilaterale stenose van de arteriae renales of een unilaterale stenose bij slechts één functionerende nier, zoals bijvoorbeeld na een niertransplantatie. Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Bij deze groepen patiënten verdient het de voorkeur de nierfunctie na het instellen van de behandeling te blijven controleren. Tevens moet rekening worden gehouden met het feit dat ook bij een unilaterale nierarteriestenose met twee functionerende nieren acute reversibele uitval van de functie van de aangedane nier kan optreden zonder ernstige verslechtering van de nierfunctie.

Patiënten met gestoorde nierfunctie:

Bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min kan aanpassing van de dosering gewenst zijn (zie 4.2 "Dosering en wijze van toediening"). Tevens dient de nierfunctie regelmatig te worden gecontroleerd.

Acute achteruitgang van de nierfunctie kan optreden, vooral bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, met congestief hartfalen, of met een onderliggende nierziekte, inclusief stenose van de arteriae renales. Sommige patiënten die geen vooraf bestaande nierziekte hadden, krijgen een verhoging van het plasma-ureum en -creatininegehalte, als tegelijkertijd behandeld wordt met een diureticum. Vermindering van de dosis ACE-remmer en/of staken van het diureticum kan noodzakelijk zijn. Het wordt aanbevolen de nierfunctie te bewaken gedurende de eerste weken van behandeling.

Hemodialyse patiënten:

Er zijn anafylactoïde reacties gezien bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden gedurende hemodialyse met "highflux" polyacrylonitril membranen (AN 69). Het wordt daarom aanbevolen om dergelijke membranen niet bij deze patiënten toe te passen.

Angioneurotisch oedeem:

Trandolapril kan angioneurotisch oedeem met zwelling van het gelaat, extremiteiten, tong, glottis en/of larynx veroorzaken. Van ACE-remmers is bekend dat ze vaker angioneurotisch oedeem veroorzaken bij patiënten van het negroïde ras.

Het komt met name voor gedurende de eerste weken van behandeling maar kan zich in een enkel geval ook ontwikkelen na langdurig gebruik. In dergelijke gevallen dient het gebruik van trandolapril onmiddellijk te worden gestaakt en de patiënt onder controle te blijven totdat de oedemen verdwijnen. In het geval het oedeem zich tot het gelaat beperkt, is in het algemeen te verwachten dat de symptomen na verloop van tijd spontaan verdwijnen.

De combinatie van oedemen in het gelaat en ter hoogte van de glottis kan fataal verlopen doordat een luchtwegobstructie kan ontstaan. Als de tong, glottis of larynx bij de reactie betrokken zijn, dient onmiddellijk subcutaan een epinefrine-oplossing 1:1000 (0,3-0,5 ml) te worden toegediend en andere geëigende therapeutische maatregelen te worden genomen. Intestinaal angioneurotisch oedeem is ook gerapporteerd na het gebruik van ACE-remmers. Dit dient in overweging te worden genomen bij patiënten die trandolapril gebruiken en buikpijn (al dan niet met misselijkheid en braken) hebben.

Hoest:

Gedurende de behandeling met trandolapril, kan een droge, niet-productieve hoest optreden die verdwijnt na staken van de behandeling.

Gestoorde leverfunctie:

Bij een gestoorde leverfunctie stijgen de plasmaconcentraties van trandolapriilaat. De behandeling wordt begonnen met 0,5 mg trandolapril en de dosering aangepast op geleide van het therapeutische resultaat.

Oudere patiënten:

Uit farmacokinetisch onderzoek bij patiënten van 65 jaar en ouder met hypertensie bleek, bij een voor hun leeftijd normale nierfunctie, geen aanpassing van de dosis noodzakelijk (zie voor de dosering bij gestoorde nierfunctie: 4.2 "Dosering en wijze van toediening"). Wel wordt aanbevolen de nierfunctie en de bloeddruk te controleren in het begin van de behandeling.

Kinderen:

De werkzaamheid en veiligheid van trandolapril zijn niet bij kinderen onderzocht.

Zwangerschap:

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens de behandeling met een ACE-remmer, met name bij nierinsufficiëntie en hartfalen. Kaliumsupplementen of kaliumsparende diuretica worden in het algemeen niet aangeraden omdat ze kunnen leiden tot een belangrijke verhoging van de kaliumplasmaconcentratie. Als het toch nodig is bovengenoemde middelen te gebruiken dan moet de kaliumspiegel regelmatig worden gecontroleerd.

Chirurgische patiënten:

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan waarbij narcose wordt gegeven, kunnen ACE-remmers hypotensie veroorzaken, die door middel van volumevergroting kan worden gecorrigeerd.

Aortastenose/hypertrofische cardiomyopathie:

ACE-remmers moeten met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een obstructie in het uitstroomgebied van de linker ventrikel.

Neutropenie/agranulocytose:

Zeer zelden is het optreden van neutropenie gerapporteerd, zonder dat een oorzakelijk verband met de therapie kon worden vastgesteld. Zoals geldt voor alle ACE-remmers verdient het aanbeveling het bloedbeeld te controleren, vooral bij patiënten met een collageen-ziekte, zoals systemische lupus erythematosus of scleroderma, of therapie met immunosuppressiva, met name als de nierfunctie gestoord is. De agranulocytose is reversibel na staken van de behandeling.

Proteïnurie:

Dit kan voorkomen bij patiënten met nierinsufficiëntie of bij patiënten die een relatief hoge dosering ACE-remmer gebruiken.

Anafylactoïde reacties tijdens hymenoptera desensibilisatie:

Patiënten die gedesensibiliseerd worden tegen hymenopteragif, terwijl ze een ACE-remmer gebruiken, kunnen een levensbedreigende anafylactoïde reactie ontwikkelen. Deze reacties kunnen worden vermeden door het gebruik van de ACE-remmer kort voor de desensibilisatie tijdelijk te stoppen.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze:

Patiënten die LDL (low density lipoproteïn)-afereze met dextraansulfaat ondergaan, terwijl ze een ACE-remmer gebruiken, kunnen een levensbedreigende anafylactoïde reactie ontwikkelen. Deze reacties kunnen worden vermeden door het gebruik van de ACE-remmer kort voor elke afereze tijdelijk te stoppen.

Gopten capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kaliumzouten en/of kaliumsparende diuretica: De combinatie van trandolapril met kaliumzouten en/of kaliumsparende diuretica wordt niet aanbevolen vanwege de kans op hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4).

Diuretica: Voorzichtigheid moet worden betracht indien trandolapril wordt gecombineerd met diuretica, met name bij patiënten met volume- of zoutdepletie, vanwege de kans op ernstige bloeddrukdaling.

Lithium: In combinatie met lithium kan de concentratie van lithium worden verhoogd. De plasmaspiegel van lithium moet regelmatig gecontroleerd worden.

Anesthetica: ACE-remmers kunnen het bloeddrukverlagend effect van sommige anesthetica versterken.

Bloeddrukverlagende middelen: ACE-remmers kunnen het bloeddrukverlagend effect van andere bloeddrukverlagende middelen versterken.

Antipsychotica/antidepressiva: In combinatie met antipsychotica of tricyclische antidepressiva neemt het risico op orthostatische hypotensie toe.

Allopurinol, cytostatica, immunosuppressiva, systemische corticosteroïden of procainamide: Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogde kans op leukopenie.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs): NSAID's kunnen de anti-hypertensieve werking van een ACE-remmer verminderen. Bovendien is beschreven dat NSAID's en ACE-remmers beiden de serumkaliumspiegel kunnen verhogen terwijl de nierfunctie kan verslechteren. Deze effecten zijn in principe reversibel en komen met name voor bij patiënten met een al minder goede nierfunctie.

Antacida: Antacida kunnen de biologische beschikbaarheid van ACE-remmers verminderen.

Sympaticomimetica: Sympaticomimetica kunnen het anti-hypertensieve effect van ACE-remmers verminderen; patiënten moeten gecontroleerd worden op het gewenste effect.

Alcohol: Alcohol vergroot het hypotensieve effect.

Antidiabetica: Net als met andere ACE-remmers, kan gelijktijdig gebruik met middelen tegen diabetes het bloedglucoseverlagend effect versterkt worden met daarbij een groter risico op hypoglykemie. Bij diabetici wordt daarom aangeraden het bloedglucosegehalte te controleren.

Er is geen interactie met voedsel.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Gopten tijdens het geven van borstvoeding, wordt Gopten niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend. In verband met het mogelijke optreden van de bijwerking duizeligheid dient men rekening te houden met een negatieve beïnvloeding van de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen die spontaan werden gemeld of die werden gezien tijdens klinisch onderzoek zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Hartaandoeningen	soms zelden zelden zelden zelden zelden	hartkloppingen myocardinfarct myocardiale ischemie angina pectoris hartfalen ventriculaire tachycardie

	zelden zelden niet bekend niet bekend niet bekend	tachycardie bradycardie atrioventriculair blok hartstilstand aritmie
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	zelden zelden	aangeboren arteriële malformatie ichtyose
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zelden zelden zelden zelden niet bekend niet bekend niet bekend	leukopenie anemie bloedplaatjesstoornis witte bloedcelstoornis agranulocytose pancytopenie eosinofilie
Zenuwstelselaandoening	vaak vaak soms zelden zelden zelden zelden zelden zelden zelden niet bekend niet bekend niet bekend	hoofdpijn duizeligheid slaperigheid cerebrovasculair accident syncope myoclonus paresthesie migraine migraine zonder aura dysgeusie voorbijgaande ischemische aanval (TIA) hersenvloeding evenwichtsstoornis
Oogaandoeningen	zelden zelden zelden zelden	blefaritis conjunctivaal oedeem verminderd gezichtsvermogen oogaandoening
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	soms zelden	vertigo tinnitus
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	vaak soms soms zelden zelden zelden zelden zelden zelden niet bekend	hoesten bovenste luchtweginfectie bovenste luchtwegcongestie dyspneu bloedneus faryngeale ontsteking orofaryngeale pijn slijm voortbrengende hoest ademhalingsstelselaandoening bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	soms soms soms soms soms	misselijkheid diarree gastrointestinale pijn obstipatie maagdarmstelselaandoening

	zelden zelden zelden zelden zelden zelden zelden niet bekend niet bekend	bloedbraken gastritis buikpijn braken dyspepsie droge mond winderigheid ileus pancreatitis
Nier-en urinewegaandoeningen	zelden zelden zelden zelden niet bekend	gestoorde nierfunctie azotemie polyurie pollakisurie nierfalen acuut
Huid- en onderhuidaandoeningen	soms soms zelden zelden zelden zelden zelden zelden zelden niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend	pruritus huiduitslag angioneurotisch oedeem psoriasis hyperhidrose eczeem acne droge huid huidaandoening alopecia urticaria Stevens-Johnson syndroom toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	soms soms soms zelden zelden zelden niet bekend	rugpijn spierspasmen pijn in de ledematen gewrichtspijn botpijn osteoartritis myalgie
Voedings-en stofwisselingsstoornissen	zelden zelden zelden zelden zelden zelden zelden zelden niet bekend	hyperglykemie hyponatriëmie hypercholesterolemie hyperlipidemie hyperurikemie jicht anorexie toegenomen eetlust enzymafwijking hyperkaliëmie
Infecties en parasitaire aandoeningen	soms zelden zelden zelden	bovenste luchtweginfectie urineweginfectie bronchitis faryngitis
Letsels, intoxicaties en	zelden	traumatisch letsel

verrichtingscomplicaties		
Bloedvataandoeningen	vaak soms zelden zelden zelden zelden zelden niet bekend	hypotensie opvlieging hypertensie angiopathie orthostatische hypotensie perifere bloedvataandoening spatader renovasculaire hypertensie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak soms soms soms soms zelden zelden niet bekend	krachteloosheid pijn op de borst perifeer oedeem malaise abnormaal voelen oedeem vermoeidheid pyrexie
Immuunsysteemaandoeningen	zelden	hypersensitiviteit
Lever- en galaandoeningen	zelden zelden niet bekend	hepatitis hyperbilirubinemie icterus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	soms	erectiestoornis
Psychische stoornissen	soms soms zelden zelden zelden zelden zelden zelden	slapeloosheid verminderd libido hallucinatie depressie slaapstoornis angst agitatie apathie
Onderzoeken	niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend niet bekend	verhoogd bloedcreatinine verhoogd bloedalkaline-fosfatase verhoogd bloedureum verhoogd bloedlactaat-dehydrogenase afwijkingen op het electrocardiogram hyperurikemie afwijkingen in laboratoriumonderzoek afwijkingen in leverfunctie-onderzoek verlaagd aantal bloedplaatjes verhoogd transaminase verlaagd hemoglobine verlaagd hematocriet verhoogde antinucleaire antilichamen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van ACE-remmers (als groep):

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	hemolytische anemie

Zenuwstelselaandoeningen	verwardheid
Oogaandoeningen	wazig zien
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	sinusitis rhinitis glossitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Intestinaal angio-oedeem
Huid- en onderhuidaandoeningen	erythema multiforme dermatitis psoriasiformis

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering met ACE-remmers zijn: ernstige hypotensie, shock, stupor, bradycardie, stoornissen in de electrolytenbalans en nierfalen.

Na inname van een overdosering, moet de patiënt onder voortdurend medisch toezicht staan, het liefst op een intensive-care-afdeling. Electrolyten en creatinine concentraties moeten regelmatig bepaald worden. Therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van de aard en ernst van de symptomen. Als de inname net heeft plaatsgevonden, moeten er maatregelen genomen worden om absorptie te voorkomen, zoals maagheveling, toediening van adsorbentia en natriumsulfaat (binnen 30 minuten na inname) om de eliminatie te versnellen.

Als er hypotensie optreedt moet de patiënt in de shock-positie worden geplaatst en moet er zo snel mogelijk volume- en zoutrepletie gegeven worden. Behandeling met angiotensine II moet overwogen worden. Bradycardie of hevige vagale reacties moeten worden behandeld met atropine. Het gebruik van een pacemaker kan overwogen worden.

Het is onbekend of trandolapilaat door hemodialyse in voldoende mate uit het lichaam kan worden gehaald.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-converting-enzyme-remmers (ACE-remmers), ATC-code: C09AA10.

Trandolapril is werkzaam na orale toediening. Trandolapril is een niet-peptide ACE-remmer met een carboxylgroep, maar zonder sulfhydrylgroep. Trandolapril wordt snel geabsorbeerd en niet-specifiek gehydrolyseerd tot een langdurig actieve metaboliet trandolapilaat. Trandolapilaat bindt aan het angiotensin converting enzyme (ACE).

ACE, of kininase, is een peptidyl-dipeptidase, dat zorgt voor de omzetting van angiotensine I in het vasoconstrictieve angiotensine II alsmede voor het afbreken van bradykinine tot inactieve fragmenten. Door de krachtige remming van ACE, bij zeer lage concentraties van trandolapril, daalt de productie van angiotensine II, wat leidt tot een verminderde vasopressoractiviteit en een verminderde aldosteronsecretie. Hoewel het laatstgenoemde effect klein is, kunnen ook kleine verhogingen in kaliumconcentraties voorkomen alsmede natrium- en vochtverlies. Verder stijgt de plasmarenine-activiteit door remming van de negatieve terugkoppeling.

Een andere functie van ACE is het afbreken van de krachtige vaatverwijder bradykinine tot inactieve metabolieten. Daarom resulteert het remmen van ACE in een verhoogde activiteit van het circulerende en lokale kallikreïne-kinine-systeem dat bijdraagt aan de perifere vasodilatatie door activatie van het prostaglandine systeem. Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt aan het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers en

verantwoordelijk is voor bepaalde bijwerkingen. Bij patiënten met hypertensie zal toediening van trandolapril resulteren in een verlaging van de bloeddruk in zowel zittende als staande houding, zonder belangrijke verhoging van de hartfrequentie. De perifere vaatweerstand is verlaagd zonder verandering of met een verhoging van de cardiac output.

Er is een verhoging van de renale bloeddorstrooming en de glomerulaire filtratie is gewoonlijk ongewijzigd.

Bij sommige patiënten kan de optimale instelling van de bloeddruk enige weken vereisen. Bij langdurige behandeling blijft het therapeutisch effect gehandhaafd; er zijn geen verschijnselen van gewenning. Bij onderbreking van behandeling treedt geen reboundfenomeen op.

ACE-remmers zijn ook effectief bij hypertensie-patiënten met een laag reninegehalte. Hoewel antihypertensieve effecten worden gevonden in de bestudeerde rassen, hadden negroïde hypertensie-patiënten (die gewoonlijk behoren tot een populatie met laag-renine hypertensie) een lagere gemiddelde response op een monotherapie met een ACE-remmer dan niet-negroïde patiënten. Dit verschil verdwijnt indien er gecombineerd wordt met een diureticum.

De effectiviteit van een langdurige behandeling met trandolapril bij linker ventrikeldisfunctie na een myocardinfarct is aangetoond in een studie waarbij 1749 patiënten werden behandeld met trandolapril of placebo (TRACE). Deze patiënten hadden naast een acuut myocard infarct een ventrikeldisfunctie met een wall motion index $\leq 1,2$, wat overeenkomt met een ejectionfractie van $\leq 35\%$. Uit deze studie bleek dat het gebruik van trandolapril resulteerde in een afname van de totale mortaliteit, dood door een cardiovasculaire oorzaak en plotselinge dood, alsmede een afname van de ontwikkeling van ernstig hartfalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Trandolapril wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Ongeveer 13% van de oraal toegediende dosis wordt geabsorbeerd en gebiotransformeerd tot trandolaprilaat. Na ongeveer 30 minuten worden maximale plasmaconcentraties van trandolapril bereikt.

Verdeling en biotransformatie:

Trandolapril verdwijnt zeer snel uit het plasma met een halfwaardetijd van minder dan één uur. De stof wordt gehydrolyseerd in het plasma tot trandolaprilaat, een specifieke ACE-remmer. De trandolaprilaat blootstelling na een orale toediening van trandolapril is 40 tot 60% van de blootstelling na een intraveneuze toediening van trandolapril. De hoeveelheid trandolaprilaat die gevormd wordt, is niet afhankelijk van voedselconsumptie. De mediane maximale plasmaconcentratie van trandolaprilaat wordt na 3 tot 8 uur bereikt. Trandolaprilaat wordt voor ongeveer 80% aan plasma-eiwit gebonden, onafhankelijk van de concentratie. De stof wordt verzadigbaar, met een hoge affiniteit, gebonden aan ACE. Het grootste deel van het circulerende trandolaprilaat wordt niet verzadigbaar gebonden aan albumine.

Na herhaalde toediening van trandolapril in een éénmaaldaagse dosering wordt de steady-state van trandolaprilaat bereikt na ongeveer vier dagen, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij jongere- en oudere hypertensiepatiënten.

De effectieve halfwaardetijd van trandolaprilaat ligt tussen 15 en 23 uur.

Uitscheiding:

Van de toegediende dosis trandolapril wordt ongeveer 9-14% als onveranderd trandolaprilaat in de urine uitgescheiden. Na orale toediening van radio-actief gemerkt trandolapril wordt 33% van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en 66% in de feces.

De renale klaring van trandolapriilaat is lineair gecorreleerd aan de creatinineklaring. De plasmaconcentraties van trandolapriilaat zijn significant hoger bij patiënten met een creatinineklaring ≤ 30 ml/min. Na herhaalde toediening aan patiënten met een chronische nierfunctiestoornis, wordt echter eveneens een steady-state na vier dagen bereikt, onafhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsgegevens gebaseerd op conventionele studies naar algemene farmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit potentie wijzen geen speciaal risico voor mensen uit.

Onderzoeken op het gebied van reproductietoxiciteit lieten aanzienlijke effecten op drachtige dieren zien, vergelijkbaar met andere ACE-remmers, resulterend in toegenomen sterfte bij moederdieren en jongen, een toegenomen aantal abortussen en een verminderde renale ontwikkeling bij doses ver boven de humane therapeutische dosis. De ontwikkelingsanomalieën zijn waarschijnlijk het resultaat van een directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensine systeem en gedeeltelijk het resultaat van ischemie als gevolg van moederlijke hypotensie, verlagingen in foetale-placentaire bloedsomloop en zuurstof/voeding afgifte aan de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gopten bevat de volgende hulpstoffen:

- maïszetmeel
- lactose monohydraat
- povidon
- natriumstearylumaraat
- gelatine
- erythrosine (E127)
- titaniumdioxide (E171)
- geel ijzeroxide (E172)
- natriumlaurylsulfaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Gopten 0,5 mg is 2 jaar houdbaar.

Gopten 1 en 2 mg zijn 4 jaar houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gopten 0,5 mg: - doosje met 28 capsules in PVC/PVDC/aluminium doordrukstrips.

- EAV met 50 capsules in PVC/PVDC/aluminium doordrukstrips.

Gopten 1 mg: - doosje met 28 capsules in PVC/PVDC/aluminium doordrukstrips.

- EAV met 50 capsules in PVC/PVDC/aluminium doordrukstrips.

Gopten 2 mg: - doosje met 28 capsules in PVC/PVDC/aluminium doordrukstrips.
- EAV met 50 capsules in PVC/PVDC/aluminium doordrukstrips.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abbott B.V.
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp
Tel: 0888 222 688

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gopten 0,5 mg: in het register ingeschreven onder RVG 15860.
Gopten 1 mg: in het register ingeschreven onder RVG 17347.
Gopten 2 mg: in het register ingeschreven onder RVG 15861.

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van inschrijving: 27 januari 1993 (Gopten 0,5 mg en Gopten 2 mg)
Datum van inschrijving: 16 december 1994 (Gopten 1 mg)

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.8: 26 augustus 2010