

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**GOPTEN 0,5 mg cápsulas duras**

**GOPTEN 2 mg cápsulas duras**

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gopten 0,5 mg cápsulas duras:

Cada cápsula contiene 0,5 mg de trandolapril

Excipiente(s) con efecto conocido: 56 mg de lactosa y 0,0654 mg (0,00284 mmol) de sodio.

Gopten 2 mg cápsulas duras:

Cada cápsula contiene 2 mg de trandolapril

Excipiente(s) con efecto conocido: 54,5 mg de lactosa y 0,0654 mg (0,00284 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gopten 0,5 mg cápsulas duras:

Cápsulas duras. Cuerpo rojo y tapa blanca.

Gopten 2 mg cápsulas duras:

Cápsulas duras. Cuerpo rojo y tapa roja.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión arterial. Infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda (con o sin insuficiencia cardíaca).

#### 4.2. Posología y forma de administración

Para uso oral

Posología

*Hipertensión arterial*

En hipertensión arterial, en adultos que no toman diuréticos, ni padecen insuficiencia congestiva cardiaca, ni tampoco insuficiencia renal o hepática, la dosis inicial recomendada es de 0,5 mg a 1 mg y hasta 2 mg diarios en toma única. Una dosis de 0,5 mg sólo alcanzará una respuesta terapéutica en una minoría de pacientes. Los pacientes de raza negra requerirán generalmente una dosis inicial de 2 mg (ver sección 4.4). En caso necesario, las dosis pueden duplicarse después de intervalos de 1 a 4 semanas de tratamiento hasta un máximo de 4 mg a 8 mg diarios.

La dosis de mantenimiento usual es de 1 mg a 4 mg como dosis única diaria. Si la respuesta del paciente es todavía insatisfactoria con la dosis máxima de 4 mg a 8 mg, debe considerarse utilizar una terapia de combinación con diuréticos y/o bloqueantes de los canales de calcio.

#### *Infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda*

En pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda, el tratamiento debe iniciarse a partir del tercer día después del infarto con una dosis diaria de 0,5 a 1 mg. Esta dosis deberá incrementarse progresivamente hasta un máximo de 4 mg como dosis única diaria. Dependiendo de la tolerancia - la aparición de una posible hipotensión sintomática - este incremento progresivo de la dosis puede ser temporalmente suspendido.

Si apareciese hipotensión, todos los tratamientos hipotensores concomitantes (vasodilatadores incluyendo nitratos, diuréticos, etc.) deben ser revisados cuidadosamente y si es posible, reducir sus dosis. La dosis de trandolapril solo deberá reducirse si las medidas previas no resultan efectivas o factibles.

#### *Tratamiento previo con diuréticos*

En caso de pacientes en riesgo debido a un sistema renina-angiotensina estimulado (ej: pacientes con depleción de agua y sodio), el tratamiento diurético debe interrumpirse 2 ó 3 días antes de iniciarse la terapia con 0,5 mg de trandolapril para reducir la posibilidad de hipotensión sintomática. La administración del diurético puede reanudarse más tarde si se necesitara (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### *Insuficiencia cardiaca congestiva*

En pacientes hipertensos que padecen también insuficiencia cardiaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión después del tratamiento con inhibidores de la ECA. En estos pacientes debe iniciarse el tratamiento con 0,5 mg a 1 mg de trandolapril una vez al día bajo estrecha supervisión médica.

#### *Insuficiencia renal*

En los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg, que tras valoración, podrá incrementarse. En estos pacientes, la terapia debe administrarse bajo una estrecha supervisión médica.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min no requieren un ajuste de la dosis inicial.

#### *Insuficiencia hepática*

En caso de insuficiencia hepática grave, debe iniciarse el tratamiento con una dosis de 0,5 mg al día bajo estrecha supervisión médica (ver 4.4 y 5.2).

#### *Pacientes de edad avanzada*

La dosis en pacientes de edad avanzada es la misma que en el resto de pacientes adultos.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gopten en niños.

## Forma de administración

Dado que los alimentos no modifican la absorción de trandolapril, éste puede ser administrado antes, durante o después de las comidas.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a trandolapril o a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de hipersensibilidad incluyendo angioedema (edema de Quincke) asociado con la administración de inhibidores ECA.
- Angioedema hereditario/idiopático
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- El uso concomitante de Gopten con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secciones 4.5 y 5.1)

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Estenosis aórtica y mitral/cardiomiopatía hipertrófica

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la ECA, trandolapril no se debe administrar a pacientes con estenosis de la válvula mitral u obstrucción en el flujo del ventrículo izquierdo, tales como estenosis aórtica o cardiomiopatía hipertrófica. Trandolapril no debe administrarse en casos hemodinámicamente importantes.

#### Insuficiencia hepática

Dado que trandolapril es un profármaco metabolizado a su metabolito activo en el hígado, se debe tener una precaución especial y una mayor vigilancia de los pacientes con insuficiencia de la función hepática.

En raras ocasiones, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa a una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) la muerte. El mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes que reciban inhibidores de la ECA y desarrollen ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas deben interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA y recibir un seguimiento médico adecuado.

#### Hipotensión sintomática

En pacientes con hipertensión sin complicaciones, se ha observado raramente hipotensión sintomática después de la dosis inicial de trandolapril, así como después del aumento de la dosis de trandolapril. Es más probable que ocurra en pacientes hipovolémicos o con depleción salina por una terapia diurética prolongada, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos. Por lo tanto, en estos pacientes, debe discontinuarse la terapia diurética y debe corregirse la depleción de volumen y/o sal antes de iniciar el tratamiento con trandolapril.

También se produce una marcada activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en ciertas condiciones, distintas de la depleción de volumen, como la estenosis arterial renal, insuficiencia cardíaca y cirrosis hepática con edema y/o ascitis.

En los pacientes con insuficiencia cardiaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Es más frecuente que se produzca en los pacientes con grados más severos de insuficiencia cardiaca.

Pueden aplicarse consideraciones similares a pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una excesiva bajada de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

En algunos pacientes con insuficiencia cardiaca con valores de la tensión arterial normales o bajos, trandolapril puede producir una reducción adicional de la tensión arterial sistémica. Este efecto es previsible y habitualmente no es una razón para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión fuera sintomática puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con trandolapril.

#### Agranulocitosis y depresión de la médula ósea

Se ha comunicado agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA. Parece ser que el riesgo de neutropenia está relacionado con la dosis y el tipo de inhibidor y depende del estado clínico del paciente. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, especialmente en aquellos con una enfermedad vascular del colágeno. Debe considerarse una monitorización regular del recuento de leucocitos y los niveles de proteínas en la orina en pacientes con enfermedad vascular del colágeno (por ejemplo, lupus eritematoso y esclerodermia), especialmente asociados con el deterioro de la función renal y al tratamiento concomitante con inmunosupresores, corticosteroides y antimetabolitos. Es reversible después de la interrupción del inhibidor de la ECA. Se debe advertir al paciente de que informe de cualquier signo de infección.

#### **Hipersensibilidad/Angioedema**

Trandolapril puede provocar angioedema que incluye hinchazón de la cara, extremidades, lengua, glotis y/o laringe. Se ha demostrado que los inhibidores de la ECA producen una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

#### **Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus):**

**Los pacientes que toman tratamientos concomitantes con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) (ver sección 4.5).**

El angioedema puede producirse en cualquier momento pero es más probable que se produzca durante las primeras semanas de tratamiento.

Se ha referido también angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Esto debe ser considerado en pacientes que tomando trandolapril presenten dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

Los pacientes que experimenten edema angioneurótico deben suspender inmediatamente el tratamiento y ser monitorizados hasta la resolución del edema. Incluso cuando éste afecta únicamente a la lengua, sin problemas respiratorios, los pacientes pueden requerir una vigilancia prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede no ser suficiente.

El angioedema de la cara generalmente se resuelve espontáneamente. El edema que implica no sólo la cara, sino también la glotis puede amenazar la vida a causa del riesgo de obstrucción de la vía aérea. Se han comunicado, muy raramente, casos mortales debidos a angioedema asociado a edema laríngeo o lingual. Los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe tienen más probabilidades de sufrir una obstrucción de las vías aéreas, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía respiratoria.

El angioedema que afecta a la lengua, glotis o laringe requiere inmediata administración subcutánea de 0,3-0,5 ml de solución de adrenalina (1:1.000) junto con otras medidas terapéuticas según sea apropiado. Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de edema angioneurótico idiopático y Gopten está contraindicado si el edema angioneurótico fue una reacción adversa a un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con tratamientos con inhibidores de la ECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema al recibir inhibidores de la ECA.

#### Pacientes con hipertensión renovascular

Los inhibidores de la ECA pueden ser de utilidad hasta que pueda efectuarse el tratamiento curativo de la hipertensión renovascular, o si dicho procedimiento no se ha realizado. El riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal aumenta cuando los pacientes con estenosis previa de la arteria renal, unilateral o bilateral, son tratados con un inhibidor de la ECA. Los diuréticos pueden incrementar aún más el riesgo. Se puede producir pérdida de la función renal con sólo pequeños cambios en la creatinina sérica, incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal. En estos pacientes se debe iniciar el tratamiento en el hospital con estrecha supervisión médica y con dosis bajas y un ajuste de dosis muy cuidadoso. Durante las primeras semanas del tratamiento se debe interrumpir el tratamiento diurético y monitorizar la función renal y el potasio sérico.

#### General

En algunos pacientes que ya están recibiendo tratamiento diurético, especialmente si esta terapia se ha instaurado recientemente, la caída en la presión arterial al comienzo del tratamiento con trandolapril, puede ser excesiva.

Se deben tomar precauciones especiales en caso de tratamiento previo con diuréticos: Se recomienda interrumpir el tratamiento diurético al menos 72 horas antes de iniciar el tratamiento con trandolapril y/o iniciarlo con una dosis de 0,5 mg al día. En este caso la dosis se debe ajustar de acuerdo con la respuesta del paciente. Si es necesario continuar con el tratamiento diurético se precisa supervisión médica.

#### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min), pueden requerir dosis reducidas de trandolapril y su función renal debe ser vigilada estrechamente. En pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva o estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, con un riñón único así como después de un trasplante renal, existe un riesgo de deterioro de la función renal. Algunos pacientes hipertensos sin antecedentes aparentes de enfermedad renal pueden desarrollar aumentos del nitrógeno uréico en sangre y la creatinina sérica cuando trandolapril se administra concomitantemente con un diurético. Puede aparecer proteinuria,

particularmente en pacientes con insuficiencia de la función renal o con dosis relativamente altas de inhibidores de la ECA.

Adicionalmente, en pacientes con insuficiencia renal, debe considerarse el riesgo de hiperpotasemia y debe examinarse de forma regular el estado de los electrolitos del paciente. En pacientes con insuficiencia cardiaca la hipotensión que se produce al inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA puede conducir a un deterioro de la función renal. En esta situación se ha comunicado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

#### Hiperpotasemia

Se han observado niveles de potasio sérico elevados **en pacientes hipertensos, especialmente aquellos con disfunción renal (ver también sección 4.5).**

Los factores de riesgo de desarrollo de hiperpotasemia **incluyen** la insuficiencia renal, los diuréticos ahorradores de potasio, **el uso concomitante de fármacos para tratar la hipopotasemia, diabetes mellitus**, principios activos asociados con aumentos de potasio sérico (cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol), **y/o la disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio.**

#### Cirugía/Anestesia

En los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, trandolapril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si se produce hipotensión y se considera que se debe a este mecanismo se puede corregir mediante expansores del volumen.

#### Uso pediátrico

**No se ha estudiado la seguridad y eficacia de trandolapril en niños.**

#### Trastornos hereditarios

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos que se considere esencial la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando un embarazo deberían transferirse a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su utilización durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si es preciso, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6)

#### Madres lactantes

Como no hay información disponible relacionada con el uso de trandolapril durante la lactancia, no se recomienda trandolapril y son preferibles, durante la lactancia, tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos, especialmente cuando se amamante a un recién nacido o a un prematuro.

#### Reacciones anafilactoides y posiblemente relacionadas

### Desensibilización

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA durante un tratamiento de desensibilización (ej: veneno de himenópteros) pueden desarrollar reacciones anafilactoides (en algunos casos amenazantes para la vida). En los pacientes tratados con trandolapril sometidos a un tratamiento de desensibilización debe tenerse en cuenta la larga semivida de su metabolito activo y proceder con precaución.

### Aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Se han observado reacciones anafilactoides amenazantes para la vida en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano que toman inhibidores de la ECA al mismo tiempo. En los pacientes tratados con trandolapril sometidos a aféresis de LDL debe tenerse en cuenta la larga semivida de su metabolito activo y proceder con precaución.

### Tos

Durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, puede aparecer una tos seca y no productiva, que desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA se debe considerar como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

### Hemodiálisis

Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes en diálisis con membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la ECA (ver sección 4.5). En estos pacientes se debe considerar la utilización de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

### Raza

Los inhibidores de la ECA causan una mayor tasa de angioedema en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la ECA, trandolapril puede ser menos efectivo para reducir la presión arterial en los pacientes negros que en los no negros, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población negra hipertensa.

### Pacientes diabéticos

En los pacientes diabéticos en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, se debe vigilar estrechamente el control de la glucemia durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.5).

### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Litio

Generalmente no se recomienda la combinación de litio y trandolapril (ver sección 4.5).

#### *Advertencia sobre excipientes:*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Terapia diurética

Cuando se añade un diurético al tratamiento de un paciente que recibe trandolapril el efecto es habitualmente aditivo.

Los pacientes sometidos ya a un tratamiento diurético y especialmente en aquellos en los que se ha iniciado recientemente el tratamiento diurético pueden experimentar ocasionalmente una reducción excesiva de la presión sanguínea y/o insuficiencia pre-renal tras el tratamiento inicial con inhibidores de la ECA. Se puede minimizar la posibilidad de una hipotensión sintomática con trandolapril interrumpiendo el diurético antes de comenzar el tratamiento con trandolapril y comenzando el tratamiento con dosis más bajas del inhibidor de la ECA (ver sección 4.4).

**La combinación con diuréticos u otros fármacos antihipertensivos puede potenciar la respuesta antihipertensiva al trandolapril. Los bloqueantes adrenérgicos deben combinarse únicamente con trandolapril con una supervisión cuidadosa.**

Los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amilorida, triamtereno) o los suplementos de potasio pueden aumentar el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en la insuficiencia renal, diabetes mellitus y/o disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio. **En el estudio TRACE (Evaluación Cardíaca de TRAndolapril), aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos, realizado en pacientes que sobrevivieron a un infarto agudo de miocardio con una disfunción ventricular izquierda sistólica residual, se observó hiperpotasemia como acontecimiento adverso en el 5% (0,2% relacionado) y el 3% de los sujetos (ninguno relacionado) en los grupos de trandolapril y placebo, respectivamente. Ochenta (80%) sujetos en este estudio recibieron diuréticos. Ver sección 4.4.**

Si se administra trandolapril con un diurético tipo tiazida, la hipopotasemia inducida por el diurético puede atenuarse.

#### Suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio

Aunque en los ensayos clínicos el potasio sérico permaneció habitualmente dentro de los límites normales, se produjo hiperpotasemia en algunos pacientes. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y utilización concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej: espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio. La utilización de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio, particularmente en



pacientes con deterioro de la función renal, puede conducir a un incremento significativo del potasio sérico.

### Antidiabéticos

Al igual que con todos los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de medicamentos antidiabéticos (insulina o hipoglucemiantes orales) puede producir un aumento del efecto reductor de la glucosa en la sangre con mayor riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece ser más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

### Litio

Trandolapril puede reducir la eliminación de litio.

Se han comunicado incrementos reversibles de las concentraciones de litio sérico y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA.

La utilización simultánea de diuréticos tiazídicos puede incrementar el riesgo de toxicidad del litio ya aumentada por los inhibidores de la ECA.

No se recomienda la utilización de trandolapril con litio. Por lo tanto, si la combinación es necesaria, se debe realizar una monitorización cuidadosa de los niveles de litio en suero (ver sección 4.4).

### **Otros**

#### Uso de membranas de poliacrilnitrilo de alto flujo en hemodiálisis

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA, se han comunicado reacciones anafilactoides a las membranas de poliacrilnitrilo de alto flujo utilizadas en hemodiálisis. Como en otros antihipertensivos de esta clase química se debe evitar esta combinación cuando se prescriban inhibidores de la ECA a pacientes en hemodiálisis renal.

#### Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

La administración crónica de AINE puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA.

El uso concomitante de antihipertensivos con IECA y AINE puede dar lugar a un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal preexistente deficiente. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

**Como con todos los antihipertensivos, los AINE (incluyendo el ácido acetilsalicílico en dosis mayores como un fármaco antiinflamatorio, por ejemplo para el alivio del dolor), pueden reducir los efectos antihipertensivos de trandolapril. Debe incrementarse la monitorización de la tensión arterial cuando cualquier AINE es añadido o discontinuado en un paciente tratado con trandolapril.**

Debe evitarse la administración de AINEs, incluyendo el ácido acetilsalicílico, a menos que el ácido acetilsalicílico se use en dosis menores como un inhibidor de la agregación plaquetaria, con inhibidores de la ECA, en pacientes con insuficiencia cardíaca.

### Anestésicos inhalatorios

Los efectos hipotensores de ciertos anestésicos inhalados pueden aumentar con los inhibidores de la ECA.

Alopurinol, procainamida, agentes citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides sistémicos  
Si se utilizan concomitantemente con inhibidores de la ECA pueden incrementar el riesgo de leucopenia.

### Antiácidos

Los antiácidos pueden causar una biodisponibilidad reducida de los inhibidores de la ECA.

### Alcohol

El alcohol aumenta el riesgo de hipotensión.

### Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes.

### Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos

Al igual que con otros antihipertensivos, el tratamiento concomitante con algunos neurolépticos o antidepresivos tricíclicos, aumenta el riesgo de hipotensión ortostática.

Inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus): los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol): los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) de forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hiperkalemia (ver sección 4.4).

### Interacciones con otros medicamentos

No se ha observado interacción clínica en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio cuando trandolapril se ha administrado de forma concomitante con agentes trombolíticos, aspirina en dosis anticoagulante, beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, nitratos, anticoagulantes o digoxina. No se ha encontrado interacción clínicamente significativa entre trandolapril y cimetidina.

### Otros agentes antihipertensivos

La utilización simultánea de estos agentes puede incrementar los efectos hipotensores del trandolapril. El uso simultáneo con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la tensión arterial.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Alimentos: No se producen interacciones con los alimentos.

### **Poblaciones especiales**

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Inhibidores de la ECA:**

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Embarazo*

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver sección 5.3).

Si la exposición a inhibidores de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo.

Los niños de madres que hayan tomado inhibidores de la ECA deben ser observados estrechamente en relación a la hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Lactancia*

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de este medicamento durante la lactancia, no se recomienda su utilización y son preferibles tratamientos alternativos con un perfil de seguridad mejor establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si se trata de un recién nacido o de un prematuro.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Debido a las propiedades farmacológicas de trandolapril, no se puede anticipar ningún efecto particular al respecto. Sin embargo en algunos individuos, los inhibidores de la ECA pueden afectar a la capacidad de conducir o de usar maquinaria, en particular al principio del tratamiento, al cambiar la medicación a trandolapril o con el consumo de alcohol. Por lo tanto, después de la

primera dosis o posteriores incrementos en la dosis, no es aconsejable conducir o utilizar maquinaria durante varias horas.

#### 4.8. Reacciones adversas

La Tabla siguiente describe las reacciones adversas referidas en los ensayos clínicos de hipertensión (n=2520; de estos pacientes, 265 tenían 65 años de edad o más) y post infarto de miocardio (n=876 con trandolapril y 873 con placebo durante un periodo medio de 2 años) y en la experiencia postcomercialización con trandolapril.

Las reacciones consideradas al menos posiblemente relacionadas con trandolapril se clasifican por organo o sistema y frecuencia utilizando la siguiente convención: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (reacciones adversas de la experiencia postcomercialización; no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia cuando la gravedad pudo ser evaluada.

Clase de órganos /sistema	Frecuencia				
	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio superior	Infección del tracto urinario, bronquitis, faringitis		Sinusitis*, rinitis*, glositis*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, anemia, trastorno de plaquetas, trastorno de leucocitos		Agranulocitosis, pancitopenia, disminución del recuento de plaquetas, disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito, anemia hemolítica*, eosinofilia y/o aumento de ANA (anticuerpos antinucleares)*
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad		
Trastornos endocrinos					Hiperpotasemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperglucemia, hiponatremia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, gota, anorexia, aumento del apetito, anomalía enzimática		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, disminución de la libido	Alucinaciones, depresión, trastornos del sueño, ansiedad, agitación, apatía		Estado de confusión*
Trastornos del	Cefalea, mareo	Somnolencia	Accidente		Ataque isquémico

sistema nervioso			cerebrovascular, síncope, mioclonía, parestesia, migraña, migraña sin aura, disgeusia		transitorio, hemorragia cerebral, trastorno del equilibrio
Trastornos oculares			Blefaritis, edema conjuntival, alteración visual, trastorno ocular		Visión borrosa*
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Tinnitus		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Infarto de miocardio, isquemia miocárdica, angina de pecho, fallo cardíaco, taquicardia ventricular, taquicardia, bradicardia		Bloqueo auriculoventricular, paro cardíaco, arritmia, electrocardiograma anormal
Trastornos vasculares	Hipotensión**	Sofocos	Hipertensión, angiopatía, hipotensión ortostática, trastorno vascular periférico, venas varicosas		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Inflamación del tracto respiratorio superior, congestión del tracto respiratorio superior	Disnea, epistaxis, inflamación faríngea, dolor orofaríngeo, tos productiva, trastorno respiratorio		Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, diarrea, dolor gastrointestinal, estreñimiento, trastorno gastrointestinal	Hematemesis, gastritis, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia		Íleo, pancreatitis, angioedema intestinal*
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis, hiperbilirrubinemia	Colestasis	Ictericia, prueba de la función hepática anormal, aumento de transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, rash	Angioedema, psoriasis, hiperhidrosis, eczema, acné, sequedad de piel, trastorno cutáneo	Dermatitis, Psoriasis	Alopecia, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme*, dermatitis psoriasiforme*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, espasmos musculares, dolor en extremidades	Artralgia, dolor óseo, osteoartritis		Mialgia
Trastornos renales y urinarios			Fallo renal, azotemia, poliuria, polaquiuria		Aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre

Trastornos del sistema reproductor y de la mama		Disfunción eréctil			
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Malformación arterial congénita, ictiosis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Malestar, dolor torácico, edema periférico, sensación anormal	Edema, fatiga		Pirexia
Exploraciones complementarias				Aumento de potasio sérico, aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de lipasa, aumento de inmunoglobulina	Aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de lactato deshidrogenasa sanguínea, prueba de laboratorio anormal, aumento de enzimas hepáticos
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			Lesión		

\* Indica las reacciones adversas de la clase de IECAs

\*\* La hipotensión es frecuente en pacientes con disfunción ventricular izquierda tras infarto de miocardio en el ensayo clínico TRACE (n=876). Sin embargo, es poco frecuente en aquellos pacientes de los ensayos clínicos con hipertensión (n=2.520).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9. Sobredosis

### *Síntomas*

Los síntomas de una sobredosis con inhibidores de la ECA son hipotensión severa, shock, estupor, bradicardia, desequilibrio electrolítico, y fallo renal. Tras la ingestión de una sobredosis, el paciente debe ser monitorizado estrechamente, preferiblemente en una Unidad de Cuidados Intensivos. Tienen que medirse frecuentemente los electrolitos séricos y la creatinina sérica. Los procedimientos terapéuticos dependen de la gravedad de los síntomas. Si la ingestión es reciente, tomar medidas orientadas a eliminar el trandolapril (por ejemplo, vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico).

En el caso de hipotensión sintomática, el paciente debe ser colocado en posición de shock y debe iniciarse, tan pronto como sea posible, tratamiento con solución salina fisiológica u otras formas de expansión de volumen plasmático. Se considerará el tratamiento con angiotensina II. La bradicardia o las reacciones vaso-vagales graves deben ser tratadas con atropina. Debe considerarse terapia con marcapasos. Se desconoce si el trandoprilato puede ser eliminado del organismo por hemodiálisis.

### *Tratamiento*

No hay un antídoto específico para la sobredosis de trandolapril.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

*Grupo farmacoterapéutico:* Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

*Código ATC:* C09AA10.

Trandolapril es un inhibidor oralmente activo de la enzima de conversión de angiotensina plasmática y tisular (particularmente vascular, cardíaca y suprarrenal), carente de grupo sulfhidrido.

La enzima conversora es una peptidil-dipeptidasa, que cataliza tanto la transformación de angiotensina I en angiotensina II de acción vasoconstrictora, como la degradación de bradikinina en fragmentos inactivos.

Trandolapril inhibe poderosamente la enzima conversora, a concentraciones muy bajas, decreciendo la producción de angiotensina II; provoca la reducción de la secreción aldosterónica y el incremento de actividad de la renina plasmática, por supresión del mecanismo de retroalimentación negativa. De esta manera, trandolapril modula el sistema renina-angiotensina-aldosterona que desempeña un papel primordial regulando el volumen sanguíneo y la presión arterial.

Otros mecanismos de acción relacionados con la actividad vasodilatadora de los inhibidores ECA incluyen disminución de la degradación de bradikinina, liberación de prostaglandinas y decremento de actividad del sistema nervioso simpático.

El conjunto de propiedades de trandolapril explicaría los resultados obtenidos experimentalmente sobre la regresión de la hipertrofia cardíaca y el aumento de la adaptabilidad vascular.

El descenso de resistencia periférica inducido por este medicamento no se acompaña de retención hídrica o sódica, como tampoco de taquicardia.

En pacientes hipertensos, la administración de trandolapril reduce la tensión arterial tanto sistólica, como diastólica. Dicha actividad antihipertensora es independiente de los niveles plasmáticos de renina. La actividad hipotensora de este medicamento se manifiesta una hora después de su administración, persistiendo por lo menos durante 24 horas sin modificar el ritmo circadiano de la presión sanguínea y permitiendo, por lo tanto, una sola toma diaria. Ello se acompaña de un aumento de los parámetros de calidad de vida.

En tratamientos de larga duración, la actividad hipotensora se manifiesta sin aparición de fenómenos de tolerancia adquirida. Tampoco se produce efecto rebote al interrumpir el tratamiento.

Su asociación con diuréticos, o con antagonistas cálcicos, potencia el efecto hipotensor de este medicamento.

En un grupo de 1.749 pacientes que habían sufrido infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda incluidos en el ensayo clínico TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation), se demostró que este medicamento mejora la supervivencia a largo plazo y la evolución clínica en comparación

con placebo. El uso de trandolapril se asoció a una disminución de la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, el riesgo de muerte súbita, aparición de fallo cardíaco severo/resistente. En comparación con placebo, los pacientes que recibieron trandolapril tuvieron significativamente menos síntomas de fallo cardíaco, edema periférico, disnea, ortonea, disnea paroxística nocturna y fatiga.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Trandolapril se absorbe muy rápidamente tras su administración oral.

Las concentraciones plasmáticas máximas de trandolapril se alcanzan en aproximadamente una hora después de su administración. La biodisponibilidad absoluta de trandolapril es alrededor del 10%.

### Biotransformación

Trandolapril se hidroliza en trandolaprilato, metabolito diácido activo. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de trandolaprilato se alcanzan después de 3 a 8 horas. La biodisponibilidad absoluta de



trandolaprilato después de la dosis de trandolapril es alrededor del 13%. El alimento no afecta la Cmax o el AUC de trandolaprilato.

### Distribución

El trandolapril se fija a las proteínas plasmáticas en una proporción de alrededor del 80% y es independiente de la concentración. El volumen de distribución de trandolapril es alrededor de 18 litros. La unión de trandolaprilato es dependiente de la concentración, variando desde el 65% con 1.000 ng/ml hasta el 94% con 0,1 ng/ml, indicando saturación de la unión con el incremento de la concentración. En voluntarios sanos, trandolapril desaparece rápidamente del plasma con una semivida de menos de una hora.

Durante la administración de dosis múltiples de trandolapril, se alcanza el estado de equilibrio estacionario de trandolaprilato en alrededor de 4 días, tanto en voluntarios sanos, como en pacientes hipertensos jóvenes o de edad avanzada. En el estado de equilibrio, la vida media eficaz del trandolaprilato está entre 15 y 23 horas, incluyendo una pequeña fracción de fármaco administrado, representando probablemente la unión a los ECA plasmáticos y tisulares.

### Eliminación

Tras la administración oral del producto marcado radiactivamente en el hombre, se detecta el 33% de la radioactividad en orina y el 66% en heces. Tras la administración de una dosis de trandolapril, alrededor del 9 al 14% se excreta como trandolaprilato en la orina. Se excreta de forma inalterada en la orina una cantidad despreciable de trandolapril (<0,5%).

Los valores del aclaramiento plasmático total de trandolapril y trandolaprilato, después de dosis intravenosas de aproximadamente 2 mg, son alrededor de 52 litros por hora y 7 litros por hora, respectivamente.

El aclaramiento renal de trandolaprilato varía entre 0,15-4 litros por hora, dependiendo de la dosis.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica:*

No se ha evaluado la farmacocinética de trandolapril en pacientes menores de 18 años de edad.

#### *Pacientes de edad avanzada y sexo:*

Se ha investigado la farmacocinética de trandolapril en ancianos (mayores de 65 años) y en ambos sexos. Las concentraciones plasmáticas de trandolapril aumentan en los pacientes hipertensos de edad avanzada pero las concentraciones plasmáticas de trandolaprilato y la inhibición de la actividad de la ECA son similares en los pacientes hipertensos de edad avanzada y jóvenes. La farmacocinética de trandolapril y trandolaprilato y la inhibición de la actividad de la ECA son similares en los pacientes hipertensos de edad avanzada, hombres o mujeres.

#### *Raza:*

No se han evaluado las diferencias farmacocinéticas en las diferentes razas.

#### *Insuficiencia renal:*

Comparado con los sujetos normales, en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min y en pacientes en hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de trandolapril y trandolaprilato son aproximadamente dos veces superiores y el aclaramiento renal se reduce en alrededor del 85%. se recomienda hacer ajuste de las dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática:*

Después de la administración oral de trandolapril a pacientes con cirrosis alcohólica de leve a moderada, las concentraciones plasmáticas de trandolapril y trandolaprilato fueron, respectivamente, nueve veces y dos veces superiores que en los sujetos normales, pero la inhibición de la actividad de la ECA no se vio afectada. Debería considerarse el empleo de dosis menores en pacientes con insuficiencia hepática.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicidad oral aguda en ratas y ratones, el trandolapril y su metabolito activo el trandolaprilato demostraron ser compuestos no tóxicos, con valores de DL50 superiores a 4.000 mg/kg. Se evaluó la toxicidad oral de dosis repetidas en ratas y perros en estudios de 12 y 18 meses respectivamente. Las principales observaciones con dosis altas fueron: anemia, irritación gástrica y ulceración, todas ellas reversibles al cesar el tratamiento.

En los estudios de reproducción se observó un incremento de la incidencia de dilatación pélvica renal en la descendencia, que no afectó al desarrollo normal de la misma.

Trandolapril no resultó ser mutagénico ni carcinogénico.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Almidón de maíz, lactosa, povidona, fumarato de estearilo y sodio.

Cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E-171), eritrosina (E-127), óxido de hierro amarillo (E-172) y lauril sulfato sódico. .

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Periodo de validez**

Gopten 0,5 mg: 2 años

Gopten 2 mg: 3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

**GOPTEN 0,5 mg y GOPTEN 2 mg:** Blister de PVC/aluminio conteniendo 28 cápsulas.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BGP Products Operations, S.L.  
Avenida de Burgos, 91  
28050 Madrid.

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gopten 0,5 mg. nº 59984

Gopten 2 mg. Nº 59985

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Gopten 0,5 mg: Marzo de 2009

Gopten 2 mg: Marzo de 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2018