

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tarka 240 mg/4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 240 mg verapamiljevega klorida, kar ustreza 222,192 mg in 4 mg trandolaprila.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 110,37 mg laktoze monohidrata in 37,3 mg natrija. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Rdečkasto rjava, ovalna, z oznako "244" na eni strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tarka 240 mg/4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so indicirane za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, pri katerih se je krvni tlak normaliziral z uporabo posameznih sestavin zdravila v enakem razmerju odmerkov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli:

Običajni odmerek je ena tableta enkrat na dan in sicer zjutraj, pred, med ali po zajtrku.

Priporočiti je mogoče individualno titriranje odmerka s sestavinama. Če je to klinično primerno, je mogoče na fiksno kombinacijo preiti neposredno z monoterapije.

Posebne populacije

Starejši

Ker je sistemska razpoložljivost pri starejših bolnikih večja kot pri mlajših hipertoničnih, lahko pri nekaterih starejših bolnikih pride do izrazitejšega učinka znižanja krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravilo Tarka je kontraindicirano pri hudi okvari ledvic (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvaro jeter

Uporaba zdravila Tarka ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Tarka je kontraindicirano pri bolnikih s cirozo jeter z ascitesom (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Zdravilo Tarka je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete s podaljšanim sproščanjem je potrebno pogoltniti cele z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini, kakšen drug zaviralec ACE ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- anamneza angioedema med predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE,
- dedni/idiopatski angioedem,
- kardiogeni šok,
- nedaven miokardni infarkt z zapleti,
- AV blok druge ali tretje stopnje brez delujočega srčnega spodbujevalnika,
- sinoatrijski blok,
- bolezen sinusnega vozla pri bolnikih brez delujočega srčnega spodbujevalnika,
- kongestivno srčno popuščanje,
- atrijska undulacija/fibrilacija v povezavi z akcesorno potjo (npr. sindrom WPW – Wolff-Parkinson-White), sindrom LGL – Lown-Ganong-Levine sindrom),
- kombinacija z ivabradinom (glejte poglavje 4.5),
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina $\leq 0,5$ ml/s (≤ 30 ml/min)),
- dializa,
- ciroza jeter z ascitesom,
- stenoza aortne ali mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija,
- primarni aldosteronizem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- uporaba pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let,
- pri bolnikih, ki sočasno intravensko dobivajo antagoniste adrenergičnih receptorjev β (izjema: enota za intenzivno nego),
- sočasna uporaba zdravila Tarka in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1),
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Tarka se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatska hipotenzija

Zdravilo Tarka lahko v določenih okoliščinah občasno povzroči simptomatsko hipotenzijo. Tveganje za to je večje pri bolnikih s stimuliranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri pomanjkanju volumna ali soli, zaradi uporabe diuretikov, ob prehrani z malo natrija, dializi, dehidraciji, driski ali bruhanju, zmanjšanem delovanju levega prekata, renovaskularni hipertenziji).

Pri takšnih bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja odpraviti pomanjkanje volumna ali soli, zdravljenje pa po možnosti začeti v bolnišnici. Bolniki, ki med titriranjem doživijo hipotenzijo, morajo leči; potrebna utegne biti nadomestitev volumna s pitjem tekočin ali intravenskim dajanjem fiziološke raztopine. Zdravljenje z zdravilom Tarka je ponavadi mogoče nadaljevati, ko sta volumen krvi in krvni tlak uspešno popravljena.

Natančno nadziranje je med uvedbo zdravila in prilagajanjem odmerkov potrebno tudi pri bolnikih z ishemično boleznijo srca oz. možgansko-žilno boleznijo, pri katerih bi lahko čezmeren padec krvnega tlaka povzročil miokardni infarkt ali cerebrovaskularni inzult.

Okvara ledvic (glejte tudi poglavje 0)

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba delovanje ledvic nadzirati.

Zdravilo Tarka lahko pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic povzroči hiperkaliemijo. Akutno poslabšanje delovanja ledvic (akutna odpoved ledvic) se lahko pojavi zlasti pri bolnikih z že obstoječo okvaro ledvic. Verapamila se ne da odstraniti s hemodializo.

Renovaskularna hipertenzija

Pri zdravljenju sekundarne hipertenzije, še posebej renovaskularne hipertenzije z zdravilom Tarka ni dovolj izkušenj. Zato takšni bolniki ne smejo dobiti zdravila Tarka. Pri nekaterih bolnikih, ki so že prej imeli enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije in so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili povišanje sečnine v krvi in kreatinina v serumu, običajno reverzibilno po prenehanju zdravljenja. To je še posebej verjetno pri bolnikih z insuficienco ledvic. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in insuficienco ledvic.

Proteinurija

Proteinurija se lahko pojavi zlasti pri bolnikih z že obstoječo okvaro ledvic ali tistih, ki jemljejo razmeroma velike odmerke zaviralcev ACE.

Diabetični bolniki

Pri bolnikih z diabetesom, ki dobivajo peroralne antidiabetike ali insulin, je treba prvi mesec zdravljenja z zaviralcem ACE natančno nadzirati vrednost glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Huda okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni zadostnih terapevtskih izkušenj, zato uporabe zdravila Tarka pri njih ni mogoče priporočiti.

Zdravilo Tarka je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo hudo cirozo jeter z ascitesom (glejte poglavje 4.3). Zelo redko je bilo zdravljenje z zaviralci ACE povezano s sindromom, ki se začne s holestatskim ikterusom ali hepatitisom in napreduje v fulminantno nekrozo jeter in včasih smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki dobivajo zdravilo Tarka in se jim pojavi zlatenica ali občutno zvišanje jetrnih encimov, morajo nehati jemati zdravilo Tarka in morajo biti deležni zdravniškega spremljanja.

Angioedem

Redko lahko zaviralci ACE (npr. trandolapril) povzročijo angioedem, ki obsega otekanje obraza, udov, jezika, glotisa in/ali grla. Bolniki, ki doživijo angioedem, morajo takoj prekiniti zdravljenje s trandolaprilom in jih je treba nadzorovati, dokler edem ne mine.

Na obraz omejeni angioedem ponavadi izgine spontano. Edem, ki poleg obraza zajame tudi glotis, je lahko smrtno nevaren, ker obstaja tveganje za zaporo dihalnih poti.

Pri ljudeh črne rase, zdravljenih z zaviralci ACE, je opisana večja incidenca angioedema kot pri ljudeh ostalih ras.

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku trandolaprila. Zdravljenja s trandolaprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - *mammalian Target of Rapamycin*) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali

vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotriila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) ali vildagliptina potrebna previdnost.

Pri angioedemu jezika, glotisa ali grla je treba takoj dati 0,3 – 0,5 ml raztopine adrenalina (1:1000) subkutano in hkrati uporabiti druge ustrezne terapevtske ukrepe.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo idiopatskega angioedema. Če je bil angioedem neželena reakcija na zaviralec ACE, je zdravilo Tarka kontraindicirano (glejte tudi poglavje 4.3).

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, je bil opisan tudi intestinalni angioedem. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki se jim pojavijo bolečine v trebuhu (z ali brez navzeje in bruhanja).

Nevtropenija/agranulocitoza

Kaže, da je tveganje za nevtropenijo povezano z odmerkom in vrsto in je odvisno od bolnikovega kliničnega stanja. Redko se pojavi pri nezapletenih bolnikih, lahko pa nastopi pri bolnikih, ki imajo do neke mere okvarjeno delovanje ledvic, zlasti če je to povezano s kolagensko boleznijo žil, npr. sistemskim eritematoznim lupusom, sklerodermo ali zdravljenjem z imunosupresivnimi zdravili. Po prenehanju uporabe zaviralca ACE je reverzibilna.

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se lahko pojavi suh, neproduktiven kašelj, ki po prenehanju uporabe izgine.

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, sladkorno boleznijo, hipoaldosteronizmom in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Starejši

Zdravilo Tarka so raziskali le pri omejenem številu starejših hipertenzivnih bolnikov.

Farmakokinetični podatki kažejo, da je sistemska razpoložljivost zdravila Tarka pri starejših bolnikih s hipertenzijo večja kot pri mlajših. Nekateri starejši bolniki lahko doživijo izrazitejšo znižanje krvnega tlaka kot drugi. Na začetku zdravljenja je priporočljivo oceniti delovanje ledvic.

Kirurški bolniki

Pri večjih operacijah, ki zahtevajo splošno anestezijo, lahko zaviralci ACE povzročijo hipotenzijo, ki jo je mogoče odpraviti z uporabo plazemskih ekspanderjev.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli epizode srčnega popuščanja, mora biti iztisna frakcija višja od 35 %, preden se začne zdravljenje z zdravilom Tarka, ves čas pa morajo biti ustrezno zdravljeni.

Srčni zastoj/AV blok prve stopnje

Verapamil vpliva na AV in SA vozal in podaljša atrioventrikularni prevodni čas. Zdravljenje je treba uporabljati previdno pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom prve stopnje. AV blok druge in tretje stopnje sta kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bradikardija

Pri bolnikih z bradikardijo je treba zdravilo Tarka uporabljati previdno.

Bolezni, pri katerih je prizadeto živčno-mišično prevajanje

Zdravilo Tarka je treba previdno uporabljati pri bolnikih z boleznimi, ki prizadenejo živčno-mišično prevajanje (miastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom, napredovana Duchennova mišična distrofija).

Desenzibilizacija

Bolniki, ki dobivajo zaviralec ACE in hkrati opravljajo desenzibilizacijo za živalske strupe, lahko doživijo (v nekaterih primerih smrtno nevarne) anafilaktoidne reakcije.

Afereza LDL

Pri bolnikih na aferezi LDL, ki so hkrati jemali zaviralce ACE, so zabeležili smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije.

Ocena teh bolnikov mora obsegati ugotavljanje delovanja ledvic pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem.

Pred uporabo naslednjega odmerka je vedno treba izmeriti krvni tlak za oceno terapevtskega odziva na zdravilo Tarka.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Potenciranje srčno-žilnih učinkov (AV blok višje stopnje, izrazitejše zmanjšanje srčne frekvence, sprožitev srčnega popuščanja in izrazitejša hipotenzija). Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli timolol (antagonist adrenergičnih receptorjev beta) v obliki kapljic za oči in verapamilijev klorid v peroralni obliki, so opazili asimptomatsko bradikardijo (36 udarcev/minuto) z nestabilnim potujočim ritmovnikom (potujočim centrom vodičem).

Zaviraci HMG-CoA reduktaze ("statini")

Poročali so, da je sočasna uporaba verapamila in velikih odmerkov simvastatina povečala tveganje za miopatijo/rabdomiolizo. Odmerek simvastatina (in drugih statinov, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot sta atorvastatin in lovastatin) je treba ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.5).

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje 37,3 mg natrija na tableto, kar je enako 1,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z drugimi zdravili se lahko pojavijo kot rezultat farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij ali kot kombinacija obeh. V primerih, kjer so dogodki povezani s farmakodinamičnimi in farmakokinetičnimi interakcijami, je v ustreznem odstavku podana navzkrižna referenca.

Kombinacije, ki so kontraindicirane:

- *Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem:* Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
- Sočasno zdravljenje z *ivabradinom* je kontraindicirano, ker verapamil poveča učinek ivabradina na zmanjšanje srčne frekvence (glejte poglavje 4.3).
- *Intravenski antagonisti adrenergičnih receptorjev beta* se ne smejo uporabljati med zdravljenjem z zdravilom Tarka (glejte poglavje 4.3). Kombinacija verapamila z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči hude motnje v AV-prevajanju, kar lahko v nekaterih primerih vodi do hude bradikardije: lahko nastane tudi resna kardiodepresija.
- Sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Nepriporočljive kombinacije:

- *Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:* Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zlasti pri tistih z okvarjenim delovanjem ledvic, zdravljenih z zdravilom Tarka, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi zdravila Tarka z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija zdravila Tarka z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.
- *Ciklosporin:* Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.
- *Heparin:* Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.
- *Antagonisti receptorjev angiotenzina II ali aliskiren:* Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).
- *Dantrolen:* Sočasna uporaba verapamila in dantrolena ni priporočljiva.
- *Zdravila proti virusu HIV:* Zaradi možnega zaviralnega učinka na presnovo nekaterih zdravil proti virusu HIV, kot je ritonavir, se lahko plazemske koncentracije verapamila povečajo. Potrebna je previdnost, lahko pa se odmere verapamila zmanjša.
- *Litij:* Med sočasno uporabo z verapamilom so opisani tako povečani kot zmanjšani učinki litija. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in litija lahko zmanjša izločanje litija. Koncentracijo litija v serumu je treba pogosto nadzirati (glejte poglavje 4.4).
- *Kolhicin* je substrat CYP3A in efluksnega transporterja P-glikoproteina (P-gp). Znano je, da verapamil zavira CYP3A in P-gp. Če sta verapamil in kolhicin uporabljena skupaj, lahko zavrtje P-gp in/ali CYP3A z verapamilom poveča izpostavljenost kolhicinu. Kombinirana uporaba ni priporočljiva.
- *Zlato:* Redko so poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje obraza, navzejo, bruhanje in hipotenzijo) pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zlatom v injekcijah (natrijev aurotiomalat) in zaviralci ACE, vključno z zdravilom Tarka.

Previdnostni ukrepi:

- *Antihipertenzivi*: Povečajo hipotenzivni učinek zdravila Tarka (glejte farmakokinetične interakcije z verapamilom).
- *Diuretiki*: Bolnikom, ki dobivajo diuretike, zlasti tistim s pomanjkanjem volumna in/ali soli, se lahko po začetku zdravljenja z zaviralcem ACE krvni tlak čezmerno zniža. Možnost hipotenzivnega učinka je mogoče zmanjšati s prenehanjem uporabe diuretika, večjim uživanjem tekočine ali soli pred uporabo in z uporabo majhnih začetnih odmerkov. Nadaljnja povečanja odmerka je treba opraviti previdno.
- *Anestetiki*: Zdravilo Tarka lahko okrepi hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov.
- *Opiati/antipsihotiki*: Pojavi se lahko posturalna hipotenzija.
- *Nevroleptiki/antidepresivi*: Tako kot pri vseh antihipertenzivih tudi pri jemanju zdravila Tarka hkrati z močnejšimi nevroleptiki ali antidepresivi, ki vsebujejo imipiramin, obstaja večje tveganje za ortostatsko hipotenzijo (glejte farmakokinetične interakcije z verapamilom).
- *Alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid*: Sočasna uporaba z zaviralci ACE lahko poveča tveganje za levkopenijo (glejte farmakokinetične interakcije z verapamilom).
- *Kardiodepresivna zdravila*: Sočasna uporaba verapamila in kardiodepresivnih zdravil – tj. zdravil, ki zavrejo nastajanje in prevajanje impulzov v srcu (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki, inhalacijski anestetiki) – lahko povzročijo neželene aditivne učinke (glejte farmakokinetične interakcije z verapamilom).
- *Kinidin*: Sočasna uporaba kinidina in peroralnega verapamila je pri maloštevilnih bolnikih s hipertrofično (obstruktivno) kardiomiopatijo povzročila hipotenzijo in pljučni edem (glejte farmakokinetične interakcije z verapamilom).
- *Digoksin in digitoksin*: Opisano je, da sočasna uporaba digoksina in verapamila zveča največjo plazemsko koncentracijo digoksina za 50 do 75 %. Odmerek digoksina je zato potrebno zmanjšati. Pokazalo se je tudi, da verapamil zmanjša skupni telesni očistek za 27 % in izvenledvični očistek digitoksina za 29 % (glejte farmakokinetične interakcije z verapamilom).
- *Dabigatran*: Pričakuje se, da sočasno dajanje verapamila z dabigatranom privede do povečanih plazemskih koncentracij dabigatrana. Zaradi tveganja krvavitev je nujna previdnost. Ob sočasnem dajanju dabigatran eteksilata (150 mg) s peroralnim verapamilom sta bili povečani C_{max} in AUC dabigatrana, vendar je obseg te spremembe odvisen od časovnega razporeda dajanja in formulacije verapamila. Izpostavljenost dabigatranu je bila povečana ob dajanju 240 mg verapamila s podaljšanim sproščanjem (C_{max} je bil povišan za približno 90 % in AUC za približno 70 %).
Kadar je verapamil uporabljen v kombinaciji z dabigatran eteksilatom, se priporoča skrbno klinično spremljanje predvsem glede pojava krvavitev, še zlasti pri bolnikih z blago ali srednje hudo okvaro ledvic.
- *Drugi direktni peroralni antikoagulantni (DOACs – other direct oral anticoagulants)*: Pričakovano je, da se sistemska biološka razpoložljivost DOACs, ki so substrati P-gb in/ali, ki se presnavljajo s CYP3A4, lahko poveča, kadar se sočasno uporablja verapamil. Nekateri podatki kažejo na možno povečanje tveganja za krvavitve, zlasti pri starejših bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja. Odmerek DOAC z verapamilom bo morda treba zmanjšati (glejte informacije o zdravilu za DOAC glede navodil za odmerjanje).
- *Mišični relaksanti*: Učinek mišičnih relaksantov (kot so nevro-muskularni antagonisti) se lahko okrepi.

Upoštevati je treba tudi naslednje:

- *Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)*: Kot pri vseh antihipertenzivih lahko uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (vključno z acetilsalicilno kislino, uporabljeno v višjih koncentracijah kot protivnetno zdravilo, npr. za lajšanje bolečine) zmanjša antihipertenzivni učinek trandolaprila. Spremljanje krvnega pritiska naj bo pogostejše, kadar se začne ali preneha zdravljenje s katerim koli NSAID pri bolnikih, zdravljenih s trandolaprilom. Poleg tega je opisano, da imajo nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci ACE aditiven učinek na zvišanje koncentracije kalija v serumu, delovanje ledvic pa se lahko zmanjša. Ti učinki so načeloma reverzibilni in se pojavljajo zlasti pri bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic. Sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil vključno z acetilsalicilno kislino, razen če je acetilsalicilna kislina uporabljena v manjših odmerkih kot zaviralec agregacije trombocitov, in zaviralcev ACE

se je potrebno izogniti pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline z verapamilom lahko poveča profil neželenih učinkov acetilsalicilne kisline (lahko poveča tveganje za krvavitve).

- *Antacidi*: Povzročijo manjšo biološko uporabnost zaviralcev ACE.
- *Simpatikomimetiki*: Lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE; bolnike je treba skrbno nadzorovati, da bi ugotovili, ali je dosežen želeni učinek.
- *Alkohol*: Okrepi hipotenzivni učinek zdravila Tarka.
- *Antidiabetiki*: V posameznih primerih utegne biti potrebna prilagoditev odmerka antidiabetikov ali zdravila Tarka, še posebej na začetku zdravljenja, ker se koncentracija glukoze v krvi bolj zmanjša (glejte poglavje 4.4).
- *Metformin*: Sočasna uporaba verapamila in metformina lahko zmanjša učinkovitost metformina.
- *Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*: Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR, lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).
- Sočasna uporaba zaviralcev ACE z *racekadotrilom in vildagliptinom* lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije z verapamilom:

Študije presnove *in vitro* kažejo, da verapamil presnavljajo izoenzimi CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C18 citokroma P450. Verapamil je znan zaviralec encimov CYP3A4 in P-gp. Opisana so klinično pomembna medsebojna delovanja z zaviralci CYP3A4, ki povzročijo zvišanje koncentracije verapamila v plazmi, medtem ko induktorji CYP3A4 povzročijo znižanje koncentracije verapamila v plazmi; bolnike je zato treba nadzirati glede medsebojnih delovanj zdravil. Sočasna uporaba verapamila in zdravila, ki se primarno presnavlja s CYP3A4 ali je substrat P-gp, je lahko povezana s povečanimi koncentracijami zdravila. To lahko poveča ali podaljša tako terapevtske, kot tudi neželene učinke zdravila, ki se jemlje sočasno. Primeri takšnih medsebojnih delovanj so:

- Verapamil lahko poveča plazemsko koncentracijo:
 - *almotriptana, buspirona, karbamazepina, ciklosporina, digoksina, digitoksina, direktnih peroralnih antikoagulantov (npr. dabigatran, rivaroksabana), doksorubicina, everolimusa, gliburida (glibenklamida), imipramina, metoprolola, midazolama, prazosina, propranolola, kinidina, sirolimusa, takrolimusa, terazosina in teofilina* v plazmi in tako poveča tveganje za toksičnost teh učinkovin. Kadar je primerno, je potrebno pretehtati možnost prilagoditve odmerka ali dodatno spremljanje plazemskih koncentracij teh zdravil.
 - *zaviralcev reduktaze HMG Co-A*: Opisana je večja serumska izpostavljenost simvastatinu, ki se presnavlja s CYP3A4, če je uporabljen sočasno z verapamilom. Opisano je, da sočasna uporaba verapamila in velikih odmerkov simvastatina poveča tveganje za mioopatijo/rabdomiolizo. Odmerek simvastatina (in drugih statinov, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot sta atorvastatin in lovastatin) je zato treba ustrezno prilagoditi.
- Koncentracijo verapamila lahko povečajo:
 - *atorvastatin, cimetidin, klaritromicin, eritromicin in telitromicin*.
 - Ugotovljeno je, da *grenivkin sok* poveča plazemsko koncentracijo verapamila, ki je sestavina zdravila Tarka. Zato se hkrati z zdravilom Tarka ne sme piti grenivkinega soka.
- Koncentracijo verapamila lahko zmanjšajo:
 - *fenobarbital, fenitoin, rifampicin, sulfpirazon in šentjanževka*.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno

zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Verapamil lahko zavre kontrakcije, če se uporablja ob koncu nosečnosti. Glede na farmakološke lastnosti tudi bradikardije in hipotenzije pri zarodku ne moremo izključiti.

Dojenje

Verapamil se v manjših količinah izloča v materino mleko.

Podatkov o uporabi trandolaprila med dojenjem ni na voljo.

Uporaba zdravila Tarka med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. To še posebej velja v času dojenja novorojenčkov ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Zdravilo Tarka nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vsekakor pa ni mogoče povsem izključiti vpliva, saj se lahko pojavita neželena učinka, kot sta omotica in utrujenost. Alkohol lahko poveča učinke (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki zdravila Tarka se skladajo z neželenimi učinki, znanimi za njene učinkovine oz. ustrezni skupini zdravil.

Najpogosteje opisani neželeni učinki so kašelj, glavobol, zaprtje, vrtoglavica, omotica in valovi vročine (glejte spodnjo preglednico).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali spontano ali so bili opaženi v kliničnih študijah, kot tudi neželeni učinki, o katerih še niso poročali v zvezi z zdravilom Tarka, jih pa na splošno pripisujejo zaviralcem ACE ali fenilalkilaminskim blokatorjem kalcijevih kanalov, so zbrani v spodnji preglednici. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti po naslednjem kriteriju: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče izračunati iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana (ni mogoče izračunati iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			herpes simpleks	bronhitis	okužbe zgornjih dihal faringitis sinusitis* rinitis*

					glositis* okužbe sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				pancitopenija levkopenija trombocitopenija	agranulocitoza znižan hemoglobin* znižan hematokrit* hemolitična anemija* ¹
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost			
Presnovne in prehranske motnje		hiperlipidemija	anoreksija		povečan apetit hiperkaliemija hiperholesterolemija hiperglikemija hiponatriemija hiperurikemija putika nenormalnost encimov
Psihiatrične motnje				depresija živčnost anksioznost agresija nespečnost	motnje spanja* halucinacije zmanjšan libido zmedeno stanje*
Bolezni živčevja	glavobol vrtoglavica	tremor zaspanost	sinkopa	možganska krvavitev izguba zavesti motnje ravnotežja hiperestezijska parestezijska disgezijska	prehodni ishemični napad* (TIA) možgansko-žilni dogodek mioklonus migrena ekstrapiramidalne motnje** ⁸ paraliza (tetrapareza)** ⁶
Očesne bolezni				motnje vida zamegljen vid	blefaritis edem veznice bolezni oči
Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta					tinitus*
Srčne bolezni	AV blok 1.stopnje	palpitacije		angina pectoris bradikardija tahikardija atrijska fibrilacija srčno popuščanje srčni zastoj	miokardni infarkt* ² AV blok 2. in 3. stopnje sinusna bradikardija sinusni zastoj asistola aritmija* ² ventrikularna tahikardija ishemija miokarda nenormalen EKG
Žilne bolezni	hipotenzija ⁷ ortostatska hipotenzija šok			nihanje krvnega tlaka	hipertenzija angiopatija periferna žilna bolezen

	zardevanje vročinski oblivi				varikozna vena
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj			astma dispneja kongestija sinusov	bronhospazem* vnetje zgornjih dihal kongestija zgornjih dihal produktiven kašelj vnetje žrela orofaringealna bolečina epistaksa bolezen dihal
Bolezni prebavil	zaprtje	navzea driska abdominalna bolečina bolezen prebavil		bruhanje suho grlo suha usta pankreatitis	neugodje v prebavilih dispepsija* gastritis flatulenca hiperplazija dlesni** ⁵ hematemeza ileus* intestinalni angioedem* glositis*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalni testi jetrne funkcije	hiperbilirubinemija	hepatitis zlatenica holestaza	holestatska zlatenica*
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj srbenje edem obraza hiperhidroza	alopecija bolezen kože	angioedem multiformni eritem psoriaza dermatitis urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom toksična epidermalna nekroliza* ³ eritromelalgija** purpura ekcem akne suha koža
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				artralgija mialgija mišična šibkost	bolečina v hrbtu bolečina v okončinah bolečina v kosteh osteoartritis mišični krč miastenija gravis** ⁸
Bolezni sečil		poliurija	azotemija	akutna odpoved ledvic*	polakisurija
Motnje reprodukcije in dojk				erektilna disfunkcija ginekomastija	galaktoreja**
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina v prsnem košu		edem periferni edem astenija utrujenost	pireksija nenormalno počutje slabo počutje
Preiskave				povišanje transaminaz povišanje alkalne	povišanje kreatinina v krvi* ⁴ povišanje sečnine v

				fosfataze v krvi povišanje laktat dehidrogenaze v krvi povišanje lipaze povišanje kalija v krvi povišanje imunoglobulina povišanje gama- glutamiltransfera ze	krvi* ⁴ povišanje prolaktina v krvi**
--	--	--	--	--	--

* označuje neželene učinke skupine zaviralcev ACE

**označuje neželene učinke, o katerih še niso poročali v zvezi z zdravilom Tarka, toda so na splošno sprejeti, da se jih da pripisati fenilalkilaminskim blokatorjem kalcijevih kanalov

¹O hemolitični anemiji so poročali pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.

²O posameznih primerih aritmije in miokardnega infarkta so poročali za zaviralce ACE v povezavi s hipotenzijo.

³Preobčutljivost, kot je toksična epidermalna nekroliza, lahko spremljajo povišana telesna temperatura, mialgija, artralgiya, eozinofilija in/ali povišanje antinuklearnih protiteles.

⁴Zlasti ob prisotnosti ledvične odpovedi, srčnega popuščanja in renovaskularne hipertenzije. Ta povišanja so vsekakor ob prekinitvi reverzibilna.

⁵Po dolgotrajnem zdravljenju, izjemno redki in reverzibilni po prekinitvi zdravljenja.

⁶Bilo je eno poročilo iz obdobja trženja zdravila o paralizii (tetraparezi), povezani s kombinirano uporabo verapamila in kolhicina. Sočasna uporaba verapamila in kolhicina ni priporočljiva (glejte tudi poglavje 4.5).

⁷Simptomatska ali huda hipotenzija se je občasno pojavila po začetku zdravljenja z zaviralci ACE. To se pojavi zlasti v določenih skupinah s tveganjem, kot so bolniki s stimuliranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron. Hipotenzija pri bolnikih z angino pectoris ali možgansko-žilno boleznijo, ki se zdravijo z verapamilom, lahko vodi do miokardnega infarkta ali možgansko-žilnega dogodka.

⁸V nekaterih primerih se lahko pojavi ekstrapiramidalna bolezen (kot so Parkinsonova bolezen, horeoatetoza, distonija). Dosedanje izkušnje so pokazale, da ti simptomi izginejo po prekinitvi zdravljenja. Obstajajo posamična poročila o miasteniji gravis, miasteničnem sindromu (kot je Laambert-Eatonov sindrom) in napredovanih primerih Duchennove mišične distrofije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Največji odmerek, uporabljen v kliničnih preskušanjih, je bil 16 mg trandolaprila. Ta odmerek ni povzročil znakov ali simptomov intolerance.

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Tarka se lahko zaradi verapamila pojavijo naslednji simptomi in znaki: hipotenzija, bradikardija, AV blok, asistolija in negativno inotropno delovanje ter sindrom akutne dihalne stiske. Opisani so smrtni primeri zaradi prevelikega odmerjanja.

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Tarka se lahko zaradi zaviralca ACE pojavijo naslednji simptomi in znaki: huda hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, elektrolitske motnje, odpoved ledvic, hiperventilacija, tahikardija, palpitanje, omotica, anksioznost in kašelj.

Zdravljenje

Po zaužitju prevelikega odmerka tablet zdravila Tarka pride v poštev izpiranje celotnega črevesja. Nadaljnjo absorpcijo verapamila iz prebavil je treba preprečiti z izpiranjem želodca, uporabo adsorbensa (aktivno oglje) in odvajala.

Poleg splošnih ukrepov (vzdrževanje ustreznega cirkulacijskega volumna s plazmo ali nadomestki plazme) proti hudi hipertenziji (npr. šoku) je mogoče uporabiti tudi inotropno podporo z dopaminom, dobutaminom ali izoprenalinom.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Tarka mora biti podporno. Zdravljenje prevelikega odmerjanja verapamilijevega klorida vključuje parenteralno uporabo kalcija, beta-adrenergično stimulacijo in izpiranje prebavil. Zaradi možnosti zapoznele absorpcije verapamila s podaljšanim sproščanjem v zdravilu Tarka utegne biti potrebno do 48-urno opazovanje in hospitalizacija bolnikov. Verapamilijevega klorida ni mogoče odstraniti s hemodializo.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja trandolaprila je intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je bolnika treba položiti v položaj za šok. V poštev pride tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenska uporaba kateholaminov, če je na voljo. Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, uporabite ukrepe za eliminacijo trandolaprila (npr. bruhanje, izpiranje želodca, uporaba absorbensov in natrijevega sulfata). Ni znano, ali je mogoče trandolapril (ali njegov aktivni presnovek trandolaprilat) odstraniti s hemodializo. V primeru bradikardije, odporne proti terapiji, je indicirana uporaba srčnega spodbujevalnika. Pogosto je treba kontrolirati vitalne znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09BB10

Zdravilo Tarka je fiksna kombinacija zaviralca kalcijevih kanalčkov verapamila, ki znižuje srčno frekvenco, in zaviralca ACE trandolaprila.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Verapamil

Farmakološko delovanje verapamila je posledica zavrtja vstopa kalcijevih ionov skozi počasne kanalčke v celični membrani žilnih gladkih mišičnih celic ter prevodnih in krčljivih celic srca.

Mehanizem delovanja verapamila povzroči:

1. Arterijsko vazodilatacijo.
Na splošno verapamil z razširjenjem perifernih arteriol zniža arterijski tlak v mirovanju in pri določenem naporu.
To zmanjšanje celotnega perifernega upora ("afterloada") zmanjša potrebo miokarda po kisiku in porabo energije.
2. Zmanjšanje krčljivosti miokarda.
Zmanjšanje celotnega perifernega upora lahko kompenzira negativen inotropni učinek verapamila. Srčni indeks se ne bo zmanjšal, če bolnik nima motenega delovanja levega prekata.

Verapamil ne ovira simpatične regulacije srca, ker ne zavre beta-adrenergičnih receptorjev. Spastični bronhitis in podobne bolezni zato niso kontraindikacije za uporabo verapamila.

Trandolapril

Trandolapril zavre sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) v plazmi. Renin je endogen encim, ki nastaja v ledvicah in se izloča v obtok, kjer spreminja angiotenzinogen v angiotenzin I, razmeroma nedejaven decapeptid. Angiotenzinska konvertaza, ki je peptidilpeptidaza, nato spremeni angiotenzin I v angiotenzin II. Angiotenzin II je močan vazokonstriktor, odgovoren za arterijsko vazokonstrikcijo in zvišanje krvnega tlaka ter za spodbujanje izločanja aldosterona iz nadledvičnih žlez. Zavrtje ACE zniža raven angiotenzina II v plazmi, kar zmanjša vazopresorsko delovanje in izločanje aldosterona. Čeprav se izločanje aldosterona le malo zmanjša, se lahko koncentracija kalija v serumu nekoliko zviša, obenem z izgubljanjem natrija in tekočine. Prenehanje negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina poveča aktivnost renina v plazmi.

Druga funkcija konvertaze je razgradnja močnega vazodilatacijskega kininskega peptida bradikinina v neaktivne presnovke. Zato zavrtje ACE poveča aktivnost sistema kalikrein-kinin v obtoku in lokalno, kar z aktiviranjem prostaglandinskega sistema pripomore k periferni vazodilataciji. Možno je, da je ta mehanizem vpleten v hipotenzivne učinke zaviralcev ACE in je odgovoren za določene neželene učinke. Uporaba zaviralcev ACE pri hipertenzivnih bolnikih v približno enaki meri zniža krvni tlak stoje in leže, ob tem pa ne povzroči kompenzacijskega povečanja srčne frekvenca. Periferni arterijski upor se zmanjša, minutni volumen pa se ob tem ne spremeni ali se poveča.

Pretok krvi skozi ledvice se poveča, hitrost glomerulne filtracije pa se ponavadi ne spremeni. Za optimalno znižanje krvnega tlaka je pri nekaterih bolnikih potrebno večtedensko zdravljenje.

Antihipertenzivni učinki se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranijo. Nenadna prekinitev zdravljenja ni povezana s hitrim zvišanjem krvnega tlaka.

Antihipertenzivni učinek trandolaprila se pojavi v eni uri po odmerku in traja vsaj 24 ur, vendar trandolapril ne moti cirkadianega spreminjanja krvnega tlaka.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Tarka

Niti študije na živalih niti pri zdravih prostovoljcih niso pokazale farmakokinetičnih interakcij ali interakcij na RAS (renin-angiotenzinski sistem) med verapamilom in trandolaprilom. Sinergistično delovanje teh dveh učinkovin mora biti torej posledica njunega komplementarnega farmakodinamičnega delovanja.

V kliničnih preskušanjih je zdravilo Tarka visok krvni tlak znižalo učinkoviteje kot vsaka učinkovina sama zase.

Dodatne študije pri bolnikih s hipertenzijo

Učinki, opaženi pri hipertenzivnih bolnikih s koronarno boleznijo:

V študiji INVEST (INternational VERapamil SR/trandolapril Study), randomiziranem, odprtem, slepem končnem programu, so ocenili umrljivost in obolevnost pri zdravljenju, osnovanem na verapamilu s podaljšanim sproščanjem, v primerjavi z zdravljenjem, osnovanem na atenololu, pri 22 576 bolnikih, starih 50 let in več z znano hipertenzijo in koronarno boleznijo. Pri bolnikih v obeh skupinah so lahko titrirali odmerke do največjega odmerka, ki so ga tolerirali in/ali dodali antihipertenzivna zdravila, ki niso bila predmet študije. Trandolapril je bil priporočen vsem bolnikom z okvaro ledvic, sladkorno boleznijo ali srčnim popuščanjem, ne glede na skupino. Srednji čas sledenja je bil 2,7 let. Strategija, osnovana na verapamilu, je bila ekvivalentna strategiji, osnovani na atenololu, v preprečevanju skupne umrljivosti, miokardnega infarkta ali možganske kapi pri bolnikih s hipertenzijo in koronarno boleznijo. Dvoletna kontrola krvnega tlaka je bila pri obeh skupinah enaka. Več kot 80 % bolnikov je potrebovalo dve ali več zdravil za doseg ciljne vrednosti krvnega tlaka. Trandolapril je bil uporabljen v strategiji, osnovani na verapamilu, pri 63 % bolnikov, v strategiji, osnovani na atenololu pa pri 52 % bolnikov. Več kot 70 % bolnikov, vključenih v študijo INVEST, je doseglo ciljni krvni tlak < 140/90 mmHg. Bolniki z visokim tveganjem, kot so tisti s sladkorno boleznijo ali boleznijo ledvic, so morali doseči nižji krvni tlak, da so jih smatrali kot uspešno

kontrolirane. Neželjeni učinki, o katerih so poročali, so bili minimalni in podobni v pogostnosti med obema skupinama.

Druge študije:

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, številčno pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi neželeni učinki in resni neželeni učinki, ki so jih posebej zanimali (hiperkaliemija, hipotenzija in okvarjeno delovanje ledvic), so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Tarka so filmsko obložene tablete sestavljene iz sloja, narejenega za podaljšano sproščanje verapamilijevega klorida, in ločenega sloja, namenjenega takojšnjemu sproščanju trandolaprila.

Verapamil

Verapamiljev klorid je racemna zmes, sestavljena iz enakih delov R- in S- enantiomera. Verapamil se obsežno presnavlja.

Absorpcija

Absorbira se približno 90 % peroralno zaužitega verapamila. Povprečna sistemska razpoložljivost je le 22 % zaradi obsežne presnove prvega prehoda skozi jetra in zelo variira (10 – 35 %). Srednja biološka razpoložljivost po večkratni aplikaciji lahko naraste do 30 %. Hrana nima pomembnega vpliva na biološko razpoložljivost verapamila.

Porazdelitev

Verapamil se široko porazdeli v telesnih tkivih, volumen porazdelitve obsega od 1,8 - 6,8 l/kg pri zdravih osebah. Srednji čas za doseg največje plazemske koncentracije verapamila je 4 ure. Največja koncentracija norverapamila v plazmi je dosežena približno 6 ur po odmerku. Ravnovesje po večkratnem odmerjanju enkrat dnevno se doseže po treh do štirih dneh. Vezava verapamila na beljakovine v plazmi je okrog 90 %.

Biotransformacija

Pri zdravih osebah se peroralno zaužiti verapamiljev klorid obsežno presnavlja v jetrih. Identificirali so 12 presnovkov, večino le v sledih. Glavni presnovki so bili identificirani kot različni N in O-dealkilirani produkti verapamila. Med temi presnovki ima le norverapamil pomemben farmakološki učinek (približno 20 % učinka verapamila, kar so opazili v študiji na psih).

Izločanje

Povprečni eliminacijski razpolovni čas po večkratni uporabi je 8 ur. Približno 3 do 4 % zdravila, ki se izloči skozi ledvice, se izloči kot nespremenjeno zdravilo. Presnovki se izločijo v urinu (70 %) in blatu (16 %). Skupni očistek verapamila je skoraj tako visok, kot pretok krvi skozi jetra, približno 1 l/h/kg (območje 0,7 - 1,3 l/h/kg). Norverapamil je eden od 12 v urinu odkritih presnovkov verapamila; ima 10 – 20 % farmakološke aktivnosti verapamila in na njegov račun gre 6 % izločenega zdravila. Plazemski koncentraciji v stanju dinamičnega ravnovesja norverapamila in verapamila sta podobni.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Staranje lahko vpliva na farmakokinetiko verapamila pri bolnikih s hipertenzijo. Eliminacijski razpolovni čas je lahko pri starejših podaljšan. Ugotovili so, da antihipertenzivni učinek verapamila ni povezan s starostjo.

Okvara ledvic

Okvarjeno delovanje ledvic ne spremeni kinetike verapamila. Verapamil in norverapamil se bistveno ne izločita s hemodializo.

Okvara jeter

Pri bolnikih s cirozo jeter se biološka uporabnost verapamila poveča, njegov eliminacijski razpolovni čas pa se podaljša. Pri bolnikih s kompenzirano disfunkcijo jeter kinetika verapamila ni spremenjena.

Pediatrična populacija

Na voljo so le omejeni podatki o farmakokinetiki pri pediatrični populaciji. Po intravenskem odmerjanju je bil srednji razpolovni čas verapamila 9,17 h in srednji očistek 30 l/h, pri tem ko je ta vrednost pri odraslih 70 l/h za 70-kg odraslega. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je pri pediatrični populaciji po peroralnem odmerjanju nekoliko nižja kot pri odraslih osebah.

Trandolapril

Absorpcija

Peroralno uporabljeni trandolapril se hitro absorbira. Absorpcija je 40 – 60 % in ni odvisna od prisotnosti hrane. Absolutna biološka razpoložljivost trandolaprila je približno 10 %.

Absolutna razpoložljivost trandolaprilata po odmerku trandolaprila je približno 13 %.

Najvišje plazemske koncentracije trandolaprila se dosežejo 30 minut po zaužitem odmerku.

Porazdelitev

Trandolapril se v plazmi hitro presnavlja, njegov razpolovni čas je manj kot eno uro. Najvišje koncentracije trandolaprilata v plazmi so dosežene po 4 – 6 urah.

Vezava trandolaprila na beljakovine v plazmi je okoli 80 %. Trandolaprilat se, v nasičenem procesu, z visoko afiniteto veže na ACE. Večina v plazmi krožečega trandolaprilata pa se veže na albumin z nenasičenim procesom. Volumen porazdelitve trandolaprila je približno 18 litrov. Vezava trandolaprila je odvisna od koncentracije in niha od 65 % pri 1000 ng/ml do 94 % pri 0,1 ng/ml, kar kaže na saturabilnost z večanjem koncentracije.

Po večkratnem odmerjanju trandolaprila enkrat na dan se stanje dinamičnega ravnovesja pri zdravih prostovoljcih, pa tudi pri mlajših in starejših hipertenzivnih bolnikih doseže v približno 4 dneh.

Razpolovni čas, izračunan iz akumulacije, je 16 – 24 ur.

Biotransformacija

Trandolapril je predzdravilo, ki se v plazmi hidrolizira v farmakološko aktivni presnovek trandolaprilat, specifičen zaviralec ACE. Količina nastalega trandolaprilata je neodvisna od hrane.

Izločanje

10 – 15 % vnešenega odmerka trandolaprila se izloči z urinom v obliki nespremenjenega trandolaprilata.

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega trandolaprila se je ena tretjina radioaktivnosti pojavila v urinu in dve tretjini v blatu.

Ledvični očistek trandolaprila kaže linearno korelacijo z očistkom kreatinina. Celokupna plazemska očistka trandolaprila in trandolaprila po približno 2 mg i.v. odmerkih sta okrog 52 l/h in 7 l/h.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 30 ml/min je koncentracija trandolaprila v plazmi pomembno večja. Po večkratnem vnosu pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic je stanje dinamičnega ravnovesja ravno tako doseženo po štirih dneh, ne glede na obseg okvare delovanja ledvic. Pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic je priporočena prilagoditev odmerka.

Okvara jeter

Koncentracija trandolaprila v plazmi je lahko 10-krat večja pri bolnikih s cirozo jeter kot pri zdravih prostovoljcih. Tudi koncentracija trandolaprila v plazmi in njegovo izločanje preko ledvic sta povečana pri bolnikih s cirozo, čeprav v manjšem obsegu. Pri bolnikih z jetrno okvaro je potrebno premisliti o zmanjšanju odmerka. Kinetika trandolaprila/trandolaprila je nespremenjena pri bolnikih s kompenzirano okvaro jeter.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika trandolaprila ni bila ocenjena pri bolnikih pod 18. letom starosti.

Zdravilo Tarka

Ker med verapamilom in trandolaprilom oz. trandolaprilatom ni znanih kinetičnih interakcij, veljajo kinetični parametri vsake posamezne od obeh učinkovin tudi za njuno kombinacijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalih so splošne toksične učinke opazili le pri izpostavljenosti, ki je tako presegala največjo človeško izpostavljenost, da je nevarnost za ljudi zanemarljiva. Preizkusi genotoksičnosti niso pokazali posebne nevarnosti za človeka.

Študije na živalih so pokazale, da imajo zaviralci ACE težnjo k škodljivemu vplivu na pozni razvoj ploda, kar lahko povzroči smrt ploda in prirojene nepravilnosti, še posebej lobanje. Opisani so tudi fetotoksični učinki, intrauterini zaostanek v rasti in perzistentni *ductus arteriosus*. Te nepravilnosti so verjetno deloma posledica farmakološkega delovanja teh učinkovin in so morda povezane z oligohidramnijem, ki ga povzročijo zaviralci ACE.

Nepravilnosti so lahko deloma tudi posledica ishemije zaradi hipotenzije pri materi ter zmanjšanega fetoplacentnega pretoka krvi in oskrbe ploda s kisikom/hranili.

Ne za trandolapril ne za verapamil niso ugotovili znakov tumorigenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Plast verapamila:

mikrokristalna celuloza,
natrijev alginat,
povidon,

magnezijev stearat.

Plast trandolaprila:

koruzni škrob,
laktoza monohidrat,
povidon,
hipromeloza,
natrijev stearilfumarat.

Obloga tablete

hipromeloza,
hidroksipropilceluloza,
makrogol 400,
makrogol 6000,
smukec,
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
natrijev dokusat,
titanov dioksid (E171),
rdeči železov oksid (E172),
rumeni železov oksid (E172),
črni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PE/Aclar-aluminija.

Škatla z 28 tabletami s podaljšanim sproščanjem (2 x 14 tablet v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/01494/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11.11.1994

Datum zadnjega podaljšanja: 29.08.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.04.2024