

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarka, 180 mg + 2 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 180 mg werapamilu chlorowodorku (*Verapamili hydrochloridum*) i 2 mg trandolaprylu (*Trandolaprilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu o mocy 180 mg + 2 mg zawiera 107,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Różowa, owalnego kształtu, z nadrukiem „182” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne u pacjentów, u których uzyskano prawidłowe wartości ciśnienia stosując osobno produkty zawierające werapamilu chlorowodorek i trandolapryl w takich samych dawkach jak w produkcie Tarka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

Dawkowanie

Dorośli

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna (1) tabletki produktu Tarka raz na dobę.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Tarka badano tylko u niewielkiej liczby pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym. Dane farmakokinetyczne wskazują, że u niektórych pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić nasilenie działania obniżającego ciśnienie tętnicze, ponieważ dostępność biologiczna produktu Tarka jest u nich większa niż u młodszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tarka u dzieci i młodzieży.

Produkt Tarka jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Produkt Tarka jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Tarka u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Produkt jest przeciwwskazany u pacjentów z marskością wątroby z wodobrzuszem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu należy połykać w całości, popijając wodą, rano po śniadaniu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na trandolapryl lub inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) i (lub) werapamil lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy po zastosowaniu inhibitorów ACE w wywiadzie.
- Dziedziczny lub samoistny obrzęk naczynioruchowy.
- Wstrząs kardiogeny.
- Świeży powikłany zawał mięśnia sercowego.
- Blok przedsionkowo-komorowy II° lub III° u pacjentów bez wszczepionego stymulatora serca.
- Blok zatokowo-przedsionkowy.
- Zespół chorego węzła zatokowego u pacjentów bez wszczepionego stymulatora serca.
- Niewydolność serca ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej poniżej 35% oraz (lub) ciśnieniem zaklinowania w tętnicy płucnej powyżej 20 mmHg.
- Trzepotanie/migotanie przedsionków w obecności dodatkowej drogi przewodzenia (np. zespół Wolffa-Parkinsona-White'a [WPW], zespół Lowna-Ganonga-Levine'a [LGL]). W przypadku podania werapamilu chlorowodoru, u tych pacjentów istnieje ryzyko wystąpienia tachyarytmii komorowej, w tym migotania komór.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Dializoterapia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tarka z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR<60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Marskość wątroby z wodobrzuszem.
- Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.
- Pierwotny hiperaldosteronizm.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Stosowanie produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
- Pacjenci leczeni jednocześnie podawanymi dożylnie lekami β-adrenolitycznymi (z wyjątkiem oddziałów intensywnej opieki medycznej).
- Jednoczesne przyjmowanie iwabradyny (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne przyjmowanie z produktem złożonym, zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Tarka wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie tętnicze

Produkt Tarka może niekiedy powodować objawowe niedociśnienie tętnicze. Ryzyko jego wystąpienia jest zwiększone u pacjentów z pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron (np. w przypadku hipowolemii lub niedoboru sodu w wyniku stosowania diuretyków, diety z małą ilością sodu, dializoterapii, odwodnienia po bieguncie lub wymiotach, u pacjentów z niewydolnością lewokomorową, nadciśnieniem tętniczym naczyniowo-nerkowym).

U tych pacjentów przed zastosowaniem produktu należy wyrównać hipowolemię i niedobór sodu, a leczenie najlepiej rozpoczynać w warunkach szpitalnych. Pacjenci, u których podczas dostosowywania dawki produktu wystąpi niedociśnienie tętnicze powinni leżeć. U tych pacjentów może być konieczne doustne uzupełnienie płynów lub podanie soli fizjologicznej dożylnie. Leczenie produktem Tarka można zazwyczaj kontynuować po wyrównaniu objętości krwi krążącej i ustąpieniu niedociśnienia tętniczego.

W okresie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki, konieczne jest dokładne monitorowanie pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym

Inhibitory ACE można stosować do czasu podjęcia terapii mającej na celu wyleczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. Można je również stosować, kiedy taka terapia nie jest planowana. Ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek jest zwiększone, jeśli pacjentom z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej podawane są inhibitory ACE. Leki moczopędne mogą dodatkowo zwiększać to ryzyko. Może wystąpić niewydolność nerek z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w osoczu, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych, pod ścisłym nadzorem lekarza, od podawania małych dawek i ostrożnie dostosowywać dawkę. W pierwszych tygodniach leczenia należy odstawić leki moczopędne oraz monitorować czynność nerek i stężenie potasu w osoczu.

Niewydolność nerek (patrz punkt 4.3)

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek należy regularnie kontrolować czynność nerek.

Produkt Tarka może spowodować hiperkaliemię u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Ostre pogorszenie czynności nerek (ostra niewydolność nerek) może wystąpić szczególnie u pacjentów z istniejącymi przed leczeniem zaburzeniami czynności nerek lub zastoinową niewydolnością serca.

Brak wystarczającego doświadczenia w leczeniu produktem Tarka nadciśnienia tętniczego wtórnego, szczególnie naczyniowo-nerkowego. Dlatego produktu nie należy podawać pacjentom z nadciśnieniem tętniczym wtórnym, ponieważ w przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia tętnicy jedynej czynnej nerki (np. przeszczepionej) istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia ostrej niewydolności nerek.

Białkomocz

Białkomocz może wystąpić u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub leczonych stosunkowo dużymi dawkami inhibitora ACE.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.5).

Ciężka niewydolność wątroby

Nie należy stosować produktu Tarka u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby ze względu na brak doświadczenia w stosowaniu produktu u tych pacjentów. Produkt Tarka jest przeciwwskazany w przypadku marskości wątroby znacznego stopnia z wodobrzuszem (patrz punkt 4.3). Bardzo rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczki cholestatycznej albo zapalenia wątroby, które postępowały do piorunującej martwicy i czasami zgonu. Nie jest znany mechanizm tego zespołu. Pacjenci otrzymujący produkt Tarka u których wystąpiła żółtaczka lub zwiększyła się aktywność enzymów wątrobowych powinni odstawić produkt Tarka i pozostawać pod kontrolą lekarza.

Nadwrażliwość (obrzęk naczynioruchowy)

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki trandolaprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia trandolaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną u pacjentów już przyjmujących inhibitor ACE.

W rzadkich przypadkach inhibitory ACE (takie jak trandolapryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, języka, głośni i (lub) krtani. Należy wówczas natychmiast odstawić produkt i poddać pacjenta obserwacji do czasu ustąpienia obrzęku.

Obrzęk naczynioruchowy ograniczony do twarzy zwykle ustępuje samoistnie. Obrzęk naczynioruchowy obejmujący nie tylko twarz, ale i głośnię może zagrażać życiu ze względu na ryzyko niedrożności dróg oddechowych.

U pacjentów rasy czarnej leczonych inhibitorami ACE obrzęk naczynioruchowy występuje częściej niż u innych pacjentów.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego języka, głośni lub krtani należy natychmiast wstrzyknąć podskórnie 0,3 do 0,5 ml roztworu adrenaliny (epinefryny) (1:1000), stosując jednocześnie inne metody postępowania leczniczego.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z idiopatycznym obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie. Produkt Tarka jest przeciwwskazany u pacjentów, u których obrzęk naczynioruchowy wystąpił po zastosowaniu innego inhibitora ACE (patrz także punkt 4.3).

Obrzęk naczynioruchowy jelit

Informowano również o występowaniu obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Należy to brać pod uwagę u pacjentów leczonych trandolaprylem, u których wystąpił ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez).

Neutropenia/agranulocytoza

Ryzyko neutropenii jest zależne od dawki i stanu klinicznego pacjenta. Neutropenię obserwuje się rzadko w niepowikłanych przypadkach, ale może ona wystąpić u pacjentów z niewydolnością nerek

różnego stopnia, szczególnie w przebiegu kolagenoz, jak układowy toczeń rumieniowaty i twardzina układowa oraz podczas leczenia immunosupresyjnego. Należy regularnie kontrolować liczbę białych krwinek i stężenie białka w moczu. Neutropenia jest zjawiskiem przemijającym po odstawieniu inhibitora ACE.

Zwężenie aorty/zwężenie drogi odpływu

Trandolapryl jest przeciwwskazany u pacjentów ze zwężeniem aorty lub zwężeniem drogi odpływu.

Kaszel

Podczas leczenia inhibitorem ACE może wystąpić suchy kaszel bez wykrztuszania wydzieliny, przemijający po odstawieniu produktu.

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą, hipoadosteronizmem, z zaburzeniami czynności lewej komory po zawale mięśnia sercowego oraz u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim lub kotrimoksazol (będący skojarzeniem trimetoprimu i sulfametoksazolu), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny II, może wystąpić hiperkaliemia. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas i antagonistów receptora angiotensyny II oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Tarka badano tylko u niewielkiej liczby pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym. Dane farmakokinetyczne wskazują, że u niektórych pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić nasilenie działania obniżającego ciśnienie tętnicze, ponieważ dostępność biologiczna produktu Tarka jest u nich większa niż u młodszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Zaleca się ocenę czynności nerek na początku leczenia.

Stosowanie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym

U pacjentów operowanych w znieczuleniu ogólnym, podanie inhibitora ACE może powodować niedociśnienie, które można skorygować zwiększając objętość osocza.

Zaburzenia przewodzenia

Należy zachować ostrożność stosując produkt Tarka u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I° (patrz także punkt 4.3).

Bradykardia

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Tarka u pacjentów z bradykardią (patrz także punkt 4.3).

Ostry zawał mięśnia sercowego

W związku z zawartością w produkcie werapamilu należy zachować ostrożność u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego powikłanym bradykardią, znacznym niedociśnieniem tętniczym lub zaburzeniami czynności lewej komory.

Blok serca/blok przedsionkowo-komorowy I°/rzadkoskurcz/asystolia

Werapamilu chlorowoderek działa na węzeł przedsionkowo-komorowy oraz węzeł zatokowo-predsionkowy i wydłuża czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego II° lub III° (przeciwwskazanie) lub jednowiązkowego, dwuwiązkowego lub trójwiązkowego bloku pęczka Hisa wymaga odstawienia produktu i, w razie potrzeby, wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Werapamilu chlorowodorek działa na węzeł przedsionkowo-komorowy i węzeł zatokowo-predsionkowy i w rzadkich przypadkach może powodować blok przedsionkowo-komorowy II^o lub III^o, bradykardię, a w skrajnych przypadkach – asystolię. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, który występuje częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

Asystolia u pacjentów, u których nie występuje zespół chorego węzła zatokowego, jest zazwyczaj krótkotrwała (kilka sekund lub krócej), z samoistnym powrotem rytmu węzłowego (z węzła przedsionkowo-komorowego) lub prawidłowego rytmu zatokowego. Jeśli nie nastąpi to natychmiast, należy bezzwłocznie zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Leki β -adrenolityczne

Podczas jednoczesnego stosowania z lekami beta-adrenolitycznymi obserwuje się wzajemne nasilenie działania na układ krążenia (blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia, bardziej nasilone zwolnienie czynności serca, wywołanie niewydolności serca i nasilenie niedociśnienia tętniczego). U pacjenta otrzymującego równocześnie tymolol (lek β -adrenolityczny) w kroplach do oczu i werapamilu chlorowodorek doustnie zaobserwowano bezobjawową bradykardię (36 skurczów/minutę) z wędrowaniem rozrusznika.

Digoksylna

W przypadku jednoczesnego podawania werapamilu z digoksylną, należy zmniejszyć dawkę digoksylny (patrz punkt 4.5).

Niewydolność serca

Produkt Tarka zawiera werapamil w związku z tym przed rozpoczęciem jego stosowania należy wyrównać niewydolność serca u pacjentów z frakcją wyrzutową powyżej 35% i następnie przez cały czas stosować odpowiednie leczenie.

Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (statyny) – patrz punkt 4.5.

Zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Tarka u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia nerwowo-mięśniowego (miastenia gravis, zespół Lamberta i Eatona, późne stadia dystrofii mięśniowej Duchenne'a).

Inne

Specjalne populacje pacjentów

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tarka u dzieci i młodzieży. Produkt Tarka jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Chociaż w niektórych badaniach porównawczych wykazano, że zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na farmakokinetykę werapamilu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, to kilka opisów przypadków sugeruje, że stosując werapamil u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i dokładnie kontrolować stan pacjenta.

Werapamilu nie można usunąć z ustroju drogą hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Zachować ostrożność stosując u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (również patrz zaburzenia czynności wątroby w punkcie 4.2).

Stosowanie u pacjentów hemodializowanych (patrz punkt 4.3)

U pacjentów leczonych inhibitorem ACE, u których stosowano hemodializę z użyciem błon dializacyjnych (ang. high-flux) z metylosiarczanu poliakrylonitrylu o większym współczynniku

ultrafiltracji (np. 'AN 69') występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. Z tego względu u pacjentów leczonych inhibitorem ACE nie wolno stosować takich błon dializacyjnych.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktacja

Nie zaleca się stosowania produktu Tarka u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Leczenie odczulające

U pacjentów będących w trakcie terapii odczulającej w przypadku uczulenia na jady owadów, w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym również zagrażające życiu).

Afereza LDL

U pacjentów, u których zastosowano aferezę LDL i jednocześnie podawano inhibitory ACE obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne.

Przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia należy kontrolować czynność nerek.

Przed podaniem kolejnej dawki produktu Tarka należy zmierzyć ciśnienie tętnicze w celu oceny reakcji terapeutycznej na produkt.

Laktoza

Produkt Tarka tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera laktozę. Każda tabletki zawiera 107,00 mg laktozy jednowodnej. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować produktu Tarka.

Sód

Jedna tabletki produktu zawiera 1,12 mmola (25,71 mg) sodu. Powinni to uwzględnić pacjenci stosujący dietę o kontrolowanej zawartości sodu.

Lit

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Tarka z litem (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na skutek interakcji farmakodynamicznej i farmakokinetycznej lub obu, mogą pojawić się interakcje z innymi produktami leczniczymi. W przypadku gdy zdarzenia są związane z interakcjami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi, umieszczono odnośniki do obu odpowiednich fragmentów.

Niezalecane jednoczesne stosowanie:

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych trandolaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając trandolapryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego powodu nie zaleca się leczenia skojarzonego trandolaprylem i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Dantrolen

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania werapamilu z dantrolemem.

Lit

Opisywano zarówno zwiększenie jak i zmniejszenie działania litu stosowanego jednocześnie z werapamilem. Podawanie inhibitorów ACE w skojarzeniu z litem może zmniejszyć wydalanie litu. Dlatego zaleca się częste oznaczanie stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4) i dokładną kontrolę stanu pacjentów otrzymujących obydwie leki.

Dożylnie podawane leki β -adrenolityczne

Nie należy stosować jednocześnie z produktem Tarka (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie werapamilu z β -adrenolitykami może powodować znaczne zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w niektórych przypadkach mogące prowadzić do nasilonej bradykardii, a także do ciężkiego zaburzenia czynności serca.

Kolchicyna

Kolchicyna jest substratem zarówno dla CYP3A, jak i glikoproteiny P (P-gp), która jest transporterem wyrzutu. Werapamil jest znanym inhibitorem CYP3A i P-gp. Jeśli werapamil i kolchicyna są podawane jednocześnie, hamowanie P-gp i (lub) CYP3A przez werapamil może powodować zwiększenie narażenia na kolchicynę, dlatego jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności:

Leki przeciwnadciśnieniowe

Nasilenie hipotensyjnego działania produktu Tarka (patrz Interakcje farmakokinetyczne z werapamilem).

Leki moczopędne

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, a szczególnie z hipowolemią i (lub) niedoborem sodu, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Można temu zapobiec odstawiając lek moczopędny, zwiększając podaż sodu i płynów przed zastosowaniem inhibitora ACE oraz rozpoczynając leczenie od małej dawki. Dawkę należy zwiększać zachowując ostrożność.

Anestetyki wziewne

Produkt Tarka może nasilać działanie hipotensyjne niektórych produktów leczniczych z tej grupy.

Leki narkotyczne/przeciwpsychotyczne

Może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne.

Leki uspokajające/przeciwdepresyjne

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego podczas jednoczesnego stosowania produktu Tarka z lekami uspokajającymi lub przeciwdepresyjnymi zawierającymi imipraminę (patrz Interakcje farmakokinetyczne z werapamilem).

Allopuryinol, cytostatyki i leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy podawane ogólnie i prokainamid

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może zwiększać ryzyko wystąpienia leukopenii (patrz Interakcje farmakokinetyczne z werapamilem).

Leki o działaniu kardiodepresyjnym

Jednoczesne stosowanie werapamilu i leków, które hamują powstawanie i przewodzenie impulsów (np. β -adrenolityki, leki przeciwarrytmiczne, anestetyki wziewne), może powodować addytywne działania niepożądane (patrz Interakcje farmakokinetyczne z werapamilem).

Chinidyna

Stosowanie chinidyny jednocześnie z podawanym doustnie werapamilem u pacjentów z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu lewej komory powodowało, w pojedynczych przypadkach, niedociśnienie tętnicze i obrzęk płuc (patrz Interakcje farmakokinetyczne z werapamilem).

Digoksyna i digitoksyna

U pacjentów leczonych digoksyną i werapamilem opisywano zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu o 50 do 75%, co wymagało zmniejszenia dawki digoksyny i digitoksyny. Wykazano również, że werapamil zmniejsza całkowity klirens i pozanerkowy klirens digitoksyny o odpowiednio 27% i 29% (patrz Interakcje farmakokinetyczne z werapamilem).

Leki zmniejszające napięcie mięśniowe

Działanie zmniejszające napięcie mięśniowe (takich leków jak leki blokujące przewodzenie nerwowo-mięśniowe) może się nasilić. Dane kliniczne i uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że werapamilu chlorowodorek może nasilać działanie leków blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe (leki kuraropodobne i depolaryzujące).

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy stosowany w większych dawkach jako lek przeciwzapalny, np. przeciwbólowo) mogą osłabiać działanie hipotensyjne trandolaprylu. Należy częściej kontrolować ciśnienie tętnicze podczas rozpoczynania stosowania lub odstawiania NLPZ u pacjenta leczonego trandolaprylem. Ponadto opisywano, że NLPZ i inhibitory ACE mogą wywierać działanie addytywne w zakresie zwiększania stężenia potasu w surowicy, zaś czynność nerek może ulec pogorszeniu. Działanie to jest w zasadzie odwracalne i występuje szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z niewydolnością serca należy unikać stosowania NLPZ, w tym kwasu acetylosalicylowego, o ile nie jest to kwas acetylosalicylowy stosowany w mniejszej dawce jako inhibitor agregacji płytek, z inhibitorami ACE. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i werapamilu może zwiększyć częstość występowania działań niepożądanych kwasu acetylosalicylowego (może zwiększyć ryzyko krwawienia).

Leki zobojętniające kwas żołądkowy
Zmniejszają dostępność biologiczną inhibitorów ACE.

Sympatykomimetyki

Mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Pacjentów należy dokładnie obserwować w celu potwierdzenia, że osiągnięto pożądane działanie hipotensyjne.

Alkohol etylowy

Nasila działanie hipotensyjne produktu Tarka.

Leki przeciwcukrzycowe

W pojedynczych przypadkach może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych lub produktu Tarka, zwłaszcza na początku leczenia, ponieważ może wystąpić wyraźniejsze zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Inhibitory mTOR (ang. mammalian target of rapamycin) np. temsyrolimus, syrolimus, everolimus
Stosowanie inhibitorów ACE jednocześnie z inhibitorem mTOR, może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne z werapamilem

Badania metabolizmu *in vitro* wskazują, że werapamilu chlorowodorek jest metabolizowany przez izoenzymy CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18 cytochromu P450. Wykazano, że werapamil jest inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P (P-gp). Informowano o istotnych klinicznie interakcjach z lekami hamującymi CYP3A4, które powodowały zwiększenie stężenia werapamilu chlorowodoru w osoczu oraz lekami indukującymi CYP3A4, które powodowały zmniejszenie stężenia werapamilu chlorowodoru w osoczu. Pacjentów należy zatem monitorować w celu wykluczenia interakcji.

Do przykładowych interakcji należą:

(a) Werapamil może zwiększać stężenie w osoczu:

- *almotryptanu, buzpironu, karbamazepiny, cyklosporyny, digoksyny, digitoksyny, doksorubicyny, everolimusu, gliburydu (glibenklamidu), imipraminy, metoprololu, midazolamu, prazosyny, propranololu, chinidyny, syrolimusu, takrolimusu, terazosyny i teofiliny zwiększając tym samym ryzyko toksyczności tych leków. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub zachować dodatkową ostrożność monitorując stężenie w osoczu.*
- *inhibitorów reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) – statyny.* Odnotowano zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu (metabolizowana przez CYP3A4) podczas jednoczesnego stosowania z werapamilem. Stwierdzono zwiększone ryzyko miopatii/rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny. Należy odpowiednio dostosować dawkę symwastatyny (i innych statyn metabolizowanych przez izoenzym CYP3A4, takich jak atorwastatyna i lowastatyna).

(b) Stężenie werapamilu może być zwiększone przez:

- *atorwastatynę, cymetydynę, klarytromycynę, erytromycynę i telitromycynę.*
- *sok grejpfrutowy powoduje zwiększenie stężenia w osoczu werapamilu, substancji czynnej produktu Tarka. Nie należy stosować soku grejpfrutowego z produktem Tarka.*

(c) Stężenie werapamilu może być zmniejszone przez:

- *fenobarbital, fenytoinę, ryfampicynę, sulfipirazon i dziurawiec zwyczajny.*

W tabeli poniżej przedstawiono listę możliwych interakcji wynikających z właściwości farmakokinetycznych.

Potencjalne interakcje		
Jednocześnie stosowany produkt	Potencjalne działanie na werapamil lub jednocześnie stosowany produkt	Komentarz
Leki α-adrenolityczne		
Prazosyna	\uparrow C_{max} prazosyny (~40%), bez wpływu na okres półtrwania	Addytywne działanie hipotensyjne.
Terazosyna	\uparrow AUC terazosyny (~24%) i C_{max} (~25%)	
Leki przeciwartymiczne		
Flekainid	Niewielki wpływ na klirens osoczowy flekainidu (<~10%), brak wpływu na klirens osoczowy werapamilu	Patrz punkt 4.4.
Chinidyna	\downarrow klirensu chinidyny po podaniu doustnym (~35%)	Niedociśnienie. U pacjentów z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu wystąpić może obrzęk płuc.
Leki rozszerzające oskrzela		
Teofilina	\downarrow klirensu całkowitego po podaniu doustnym (~20%)	U palaczy zmniejszenie klirensu było mniejsze i wynosiło ~11%
Leki przeciwdrgawkowe/przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina	\uparrow AUC karbamazepiny (~46%) u pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową	Zwiększenie stężenia karbamazepiny. Może to powodować działania niepożądane karbamazepiny, takie jak podwójne widzenie, bóle głowy, ataksja lub zawroty głowy.
Fenytoina	\downarrow stężenia w osoczu werapamilu	
Leki przeciwdepresyjne		
Imipramina	\uparrow AUC imipraminy (~15%)	Brak wpływu na stężenie czynnego metabolitu – dezypraminy
Leki przeciwcukrzycowe		
Gliburyd	\uparrow C_{max} gliburydu (~28%), AUC (~26%)	
Leki przeciw dnie moczanowej		
Kolchicyna	\uparrow AUC kolchicyny (~2,0. krotnie) i C_{max} (~1,3. krotnie)	Konieczne zmniejszenie dawki kolchicyny (patrz ChPL kolchicyny).
Leki stosowane w zakażeniach		
Klarytromycyna	Możliwe \uparrow stężenia werapamilu	
Erytromycyna	Możliwe \uparrow stężenia werapamilu	

Ryfampicyna	↓ AUC werapamilu (~97%), C _{max} (~94%) i biodostępności po podaniu doustnym (~92%)	Działanie obniżające ciśnienie krwi może być osłabione.
Telitromycyna	Możliwe ↑ stężenia werapamilu	
Leki przeciwnowotworowe		
Doksorubicyna	↑ AUC doksorubicyny (104%) i C _{max} (61%)	U pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuc
Barbiturany		
Fenobarbital	↑ klirensu werapamilu po podaniu doustnym (~5. krotne)	
Benzodiazepiny i inne leki przeciwlękowe		
Buspiron	↑ AUC buspironu i C _{max} ~ 3,4. krotnie	
Midazolam	↑ AUC midazolamu (~3. krotnie) i C _{max} (~ 2. krotnie)	
Leki β-adrenolityczne		
Metoprolol	↑ AUC metoprololu (~32,5%) i C _{max} (~41%) u pacjentów z dławicą piersiową	Patrz punkt 4.4.
Propranolol	↑ AUC propranololu (~65%) i C _{max} (~94%) u pacjentów z dławicą piersiową	
Glikozydy nasercowe		
Digitoksyna	↓ całkowitego klirensu digitoksyny (~27%) i klirensu pozanerkowego (~29%)	
Digoksyna	Zdrowe osoby: ↑ C _{max} digoksyny (~44%), ↑ C _{12h} digoksyny (~53%), ↑ C _{ss} digoksyny (~44%) i ↑ AUC digoksyny (~50%)	Konieczne zmniejszenie dawki digoksyny. Patrz także punkt 4.4.
Antagoniści receptora H₂		
Cymetydyna	↑ AUC R-werapamilu (~25%) i S-werapamilu (~40%) z jednoczesnym ↓ klirensu R- i S-werapamilu	
Leki immunomodulujące/immunosupresyjne		
Cyklosporyna	↑ AUC, C _{ss} i C _{max} cyklosporyny o ~45%	
Ewerolimus	Ewerolimus: ↑ AUC (~3,5. krotnie) i ↑ C _{max} (~2,3. krotnie) Werapamil: ↑ C _{trough} (~2,3. krotnie)	Może być konieczne oznaczanie stężenia i dostosowanie dawki ewerolimusu.
Syrolimus	Syrolimus ↑ AUC (~2,2. krotnie); S-werapamil ↑ AUC (~1,5. krotnie)	Może być konieczne oznaczanie stężenia i dostosowanie dawki syrolimusu.
Takrolimus	Możliwe ↑ stężenia takrolimusu	
Leki zmniejszające stężenie lipidów (Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A)		

Atorwastatyna	Możliwe ↑ stężenia atorwastatyny ↑ AUC werapamilu o ~43%	Dodatkowe informacje poniżej.
Lowastatyna	Możliwe ↑ stężenia lowastatyny ↑ AUC werapamilu (~63%) i C _{max} (~32%)	
Symwastatyna	↑ AUC symwastatyny (~2,6. krotnie) i C _{max} (~4,6. krotnie)	
Agoniści receptora serotoninowego		
Almotryptan	↑ AUC almotryptanu (~20%), ↑ C _{max} (~24%)	
Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem		
Sulfipirazon	↑ klirensu werapamilu po podaniu doustnym (~3. krotnie) ↓ biodostępności (~60%)	Działanie obniżające ciśnienie krwi może być osłabione.
Leki przeciwzakrzepowe		
Dabigatran	↑ C _{max} (do 90%), ↑ AUC (do 70%) dabigatranu	Możliwość zwiększenia ryzyka krwawień. Podczas stosowania z werapamilem w postaci doustnej konieczne może być zmniejszenie dawki dabigatranu. Schemat dawkowania - patrz ulotka dabigatranu.
Inne leki nasercowe		
Iwabradyna	Jednoczesne stosowanie z iwabradyną jest przeciwwskazane ze względu na addycyjne działanie werapamilu i iwabradyny spowalniające czynność serca.	Patrz punkt 4.3
Inne		
Sok grejpfrutowy	↑ AUC R-werapamilu (~49%) i S-werapamilu (~37%), ↑ C _{max} R-werapamilu (~75%) i S-werapamilu (~51%)	Okres półtrwania w fazie eliminacji i klirens nerkowy bez zmian. Nie należy stosować soku grejpfrutowego z werapamilem.
Dziurawiec zwyczajny	↓ AUC R-werapamilu (~78%) i S-werapamilu (~80%) z jednoczesnym zmniejszeniem C _{max}	

Inne interakcje werapamilu z produktami leczniczymi oraz dodatkowe informacje dotyczące interakcji

Leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne i rozszerzające naczynia krwionośne
Nasilenie działania hipotensyjnego.

Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu HIV/AIDS

Ze względu na możliwe działanie hamujące metabolizm wywierane przez niektóre leki przeciwwirusowe przeciw HIV, takie jak rytonawir, może się zwiększyć stężenie werapamilu w osoczu. Należy zachować ostrożność lub zmniejszyć dawkę werapamilu.

Lit

Podczas jednoczesnego leczenia werapamilu chlorowodorkiem i litem obserwowano zwiększoną neurotoksyczność litu, bez zmian lub ze zwiększeniem stężenia litu w surowicy. Dodanie werapamilu chlorowodorku powodowało jednak również zmniejszenie stężenia litu w surowicy u pacjentów przewlekłe otrzymujących doustnie stałe dawki litu. Należy dokładnie kontrolować stan pacjentów otrzymujących obydwa leki.

Inhibitory reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) – statyny

Leczenie inhibitorami reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyną, atorwastatyną lub lowastatyną) u pacjentów stosujących werapamil należy rozpocząć od podawania najmniejszej możliwej dawki, którą następnie dostosowuje się przez stopniowe zwiększanie. Odnotowano zwiększone ryzyko miopatii/rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny. Jeśli stosowanie werapamilu rozpoczyna się u pacjentów już przyjmujących inhibitor reduktazy HMG-CoA (np. symwastatynę, atorwastatynę lub lowastatynę), należy rozważyć zmniejszenie dawki statyny, a następnie powtórnie ją dostosować uwzględniając stężenie cholesterolu w surowicy.

Fluwastatyna, prawastatyna i rozuwastatyna nie są metabolizowane przez CYP3A4 i prawdopodobieństwo interakcji z werapamilem jest mniejsze.

Dabigatran

Przewiduje się, że jednoczesne podawanie werapamilu i dabigatranu doprowadzi do zwiększonego stężenia dabigatranu w osoczu. Należy zachować ostrożność z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas podawania eteksylatu dabigatranu (150 mg) razem z werapamilem w postaci doustnej, C_{max} i AUC dabigatranu zwiększyły się, ale nasilenie tej zmiany było różne, w zależności od czasu podania i postaci farmaceutycznej werapamilu. Ogólny wpływ dabigatranu zwiększał się, jeśli jednocześnie podawano werapamil 240 mg o przedłużonym uwalnianiu (C_{max} zwiększone o około 90%, a AUC o około 70%).

Jeśli jednocześnie podaje się werapamil i eteksylat dabigatranu, zalecany jest ścisły nadzór kliniczny, w szczególności jeśli wystąpi krwawienie, zwłaszcza u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Interakcje trandolaprylu z produktami leczniczymi

Produkt Tarka zawiera trandolapryl dlatego istnieje potencjalna możliwość wystąpienia wymienionych poniżej interakcji.

Leki moczopędne

Stosowanie trandolaprylu jednocześnie z lekami moczopędnymi lub innymi lekami o działaniu przeciwnadciśnieniowym może nasilać obniżenie ciśnienia wywołane przez trandolapryl.

Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, amilorid, triamteren, eplerenon) lub suplementy potasu mogą zwiększać ryzyko hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek. Trandolapryl może zmniejszać utratę potasu wywołaną przez tiazydowe leki moczopędne.

Jednoczesne stosowanie z antagonistami receptora AT1 dla angiotensyny II lub aliskirenem

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki przeciwcukrzycowe

Podobnie jak w przypadku wszystkich inhibitorów ACE, podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwcukrzycowych (insulina lub doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać się działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, stwarzając ryzyko hipoglikemii.

Sole złota

U pacjentów otrzymujących sole złota we wstrzyknięciach (aurotiojabłczan sodu) i przyjmujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym produkt Tarka, opisywano w rzadkich przypadkach reakcje jak po podaniu azotanów (do objawów zalicza się nagle zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Inne

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE informowano o reakcjach rzekomoanafilaktycznych na stosowane podczas hemodializy błony dializacyjne (z poliakrylonitrylu), o wysokim współczynniku ultrafiltracji oraz na siarczan dekstranu podczas aferezy LDL. Należy unikać stosowania inhibitorów ACE u pacjentów dializowanych i poddawanych aferezie LDL (patrz też punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu Tarka podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu Tarka jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Bezpieczeństwo stosowania produktu Tarka u kobiet w ciąży nie zostało dostatecznie udokumentowane. Informowano o pojedynczych przypadkach hipoplazji płuc u noworodków, opóźnieniu wewnątrzmacicznego rozwoju płodu, występowaniu przetrwałego przewodu tętniczego oraz hipoplazji czaszki po stosowaniu inhibitorów ACE u kobiet w ciąży.

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne. Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3).

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Werapamil może hamować skurcze jeśli jest stosowany pod koniec ciąży. Również na podstawie właściwości farmakologicznych nie można wykluczyć rzadkoskurczu i niedociśnienia u płodu.

Karmienie piersią

Werapamilu chlorowodorku w niewielkiej ilości przenika do mleka kobiecego. Brak danych odnośnie stosowania trandolaprylu podczas karmienia piersią.

Nie zaleca się stosowania produktu Tarka podczas karmienia piersią. Zaleca się podawanie innych produktów leczniczych, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Brak dostępnych danych, natomiast nie można wykluczyć takiego wpływu z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy i zmęczenie. Produkt Tarka może zwiększać stężenie alkoholu we krwi i opóźniać jego wydalanie. Z tego powodu działanie alkoholu może być nasilone.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane produktu Tarka są takie, jak pojedynczych jego składników lub substancji z grup farmakologicznych, do których należą. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są: kaszel, ból głowy, zaparcie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego oraz uderzenia gorąca (patrz tabela poniżej).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane opisywane przez pacjentów lub zaobserwowane podczas badań klinicznych oraz działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, które nie były raportowane w związku z zastosowaniem produktu Tarka, ale powszechnie uznaje się je za charakterystyczne dla inhibitorów ACE lub antagonistów wapnia, będących pochodnymi fenyloalkilaminy. Działania niepożądane dotyczące poszczególnych układów i narządów uszeregowano według częstości występowania: często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układowo-narządowa MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	Opryszczka
	Bardzo rzadko	Zapalenie oskrzeli
	Nieznana	Zakażenia górnych dróg oddechowych Zapalenie gardła Zapalenie zatok* Nieżyt błony śluzowej nosa* Zapalenie języka* Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Leukopenia Pancytopenia Małopłytkowość
	Nieznana	Agranulocytoza Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zmniejszenie wartości hematokrytu Niedokrwistość hemolityczna* ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Hiperlipidemia
	Rzadko	Brak łaknienia
	Nieznana	Zwiększenie apetytu Hiperkaliemia Hipercholesterolemia Hiperglikemia Hiponatremia Hiperurykemia Dna moczanowa

		Nieprawidłowa aktywność enzymów
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Agresja Niepokój Depresja Nerwowość
	Nieznana	Bezsenna Zaburzenia snu* Omamy Zmniejszone libido Stan splątania*
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Ból głowy
	Niezbyt często	Drżenie Senność
	Rzadko	Omdlenie
	Bardzo rzadko	Krwotok mózgowy Utrata przytomności Bezsenna Zaburzenia równowagi Przeuczulica dotykowa Parestezja Zaburzenia smaku
	Nieznana	Przemijający napad niedokrwienny* Incydent naczyniowo-mózgowy Drgawki kloniczne mięśni Migrena Zaburzenia pozapiramidowe Porażenie (niedowład czterokończynowy) ⁶
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Nieprawidłowe widzenie Niewyraźne widzenie
	Nieznana	Zapalenie powiek Obrzęk spojówek Zaburzenia oka
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
	Nieznana	Szum uszny
Zaburzenia serca	Często	Blok przedsionkowo-komorowy I°
	Niezbyt często	Kołatanie serca
	Bardzo rzadko	Dławica piersiowa Bradykardia Tachykardia Migotanie przedsionków Niewydolność serca Zatrzymanie akcji serca
	Nieznana	Zawał mięśnia sercowego* ² Blok przedsionkowo-komorowy (II°, III°) Rzadkoskurcz zatokowy Zahamowanie zatokowe Asystolia Zaburzenia rytmu serca* ²

		Tachykardia komorowa Niedokrwienie mięśnia sercowego Nieprawidłowy zapis EKG
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie ⁷ Niedociśnienie ortostatyczne Wstrząs Uderzenia gorąca Nagle zaczerwienienie
	Bardzo rzadko	Wahania ciśnienia tętniczego
	Nieznana	Nadciśnienie Angiopatia Zaburzenia naczyń obwodowych Żylaki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
	Bardzo rzadko	Astma Duszność Przekrwienie i obrzęk błony śluzowej zatok
	Nieznana	Skurcz oskrzeli Zapalenie górnych dróg oddechowych Przekrwienie górnych dróg oddechowych Kaszel z odkrztuszaniem Zapalenie gardła Ból części ustnej gardła Krwawienie z nosa Zaburzenie oddychania
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcie
	Niezbyt często	Nudności Biegunka Ból brzucha Zaburzenia żołądkowo- jelitowe
	Bardzo rzadko	Wymioty Suchość błony śluzowej jamy ustnej/gardła Zapalenie trzustki
	Nieznana	Dyskomfort w jamie brzusznej Niestrawność Zapalenie żołądka Wzdęcie z oddawaniem gazów Rozrost dziąseł ⁵ Krwawe wymioty Niedrożność jelit Obrzęk naczynioruchowy jelit* Zapalenie języka*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
	Rzadko	Hiperbilirubinemia
	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby Żółtaczka Cholestaza
	Nieznana	Żółtaczka cholestatyczna*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka Świąd

		Obrzęk twarzy Zwiększona potliwość
	Rzadko	Łysienie Zaburzenia skóry
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy Rumień wielopostaciowy Łuszczyca Zapalenie skóry Pokrzywka
	Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka* ³ Erytromelalgia (czerwieńca bolesna kończyn) Plamica Wyprysk Trądzik Suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Ból stawów Ból mięśni Osłabienie mięśni
	Nieznana	Ból pleców Ból kończyn Ból kości Zapalenie kości i stawów Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Wielomocz
	Rzadko	Azotemia
	Bardzo rzadko	Ostra niewydolność nerek*
	Nieznana	Częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Zaburzenia wzrodu Ginekomastia
	Nieznana	Mlekoktok
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Bóle w klatce piersiowej
	Bardzo rzadko	Obrzęk Obrzęk obwodowy Astenia Uczucie zmęczenia
	Nieznana	Gorączka Samopoczucie odbiegające od normy Złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej Zwiększenie aktywności lipazy Zwiększenie stężenia potasu w surowicy Zwiększenie stężenia immunoglobulin

		Zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy
	Nieznana	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* ⁴ Zwiększenie stężenia mocznika we krwi* ⁴ Zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi

* Działania niepożądane dotyczące inhibitorów konwertazy angiotensyny.

¹ U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej opisywano niedokrwistość hemolityczną.

² Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano pojedyncze przypadki zaburzeń rytmu serca i zawału mięśnia serca w związku z niedociśnieniem tętniczym.

³ Nadwrażliwości, takiej jak toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka może towarzyszyć gorączka, ból mięśni, ból stawów, eozynofilia i (lub) zwiększone miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA).

⁴ Zwłaszcza w niewydolności nerek, niewydolności serca i nadciśnieniu tętniczym naczyniowo-nerkowym. Stężenia powracają do wartości prawidłowych po odstawieniu produktu.

⁵ W następstwie długotrwałego leczenia obserwuje się niezwykle rzadko i przemija on po odstawieniu produktu.

⁶ Informowano o jednym przypadku porażenia (niedowład czterokończynowy) po jednoczesnym zastosowaniu werapamilu i kolchicyny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania werapamilu z kolchicyną (patrz punkt 4.5).

⁷ Niekiedy obserwowano objawowe lub ciężkie niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE. Występuje ono zwłaszcza w niektórych grupach ryzyka, takich jak pacjenci z pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron. Niedociśnienie u pacjentów z dławicą piersiową lub zaburzeniami naczyniowo - mózgowymi, leczonych werapamilem, może doprowadzić do zawału serca lub udaru mózgu.

W niektórych przypadkach wystąpić mogą objawy pozapiramidowe (takie jak choroba Parkinsona, choreoatetoza, zespół dystoniczny). Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że objawy te przemijają po odstawieniu produktu. Bardzo rzadko informowano o przypadkach miastenii, zespołów miastenicznych (takich jak zespół Lamberta i Eatona) oraz późnych stadiów dystrofii mięśniowej Duchenne'a.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Największa dawka dobową trandolaprylu stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 16 mg i nie powodowała żadnych objawów nietolerancji.

W przypadku przedawkowania produktu Tarka wystąpić mogą następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe wywołane przez werapamil: niedociśnienie tętnicze, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, asystolia i działanie inotropowe ujemne. W wyniku przedawkowania dochodziło do zgonów.

Po przedawkowaniu produktu Tarka mogą wystąpić następujące objawy przedmiotowe i podmiotowe wywołane przez inhibitor ACE: ciężkie niedociśnienie tętnicze, wstrząs, osłupienie, bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Leczenie

Po przedawkowaniu produktu Tarka należy rozważyć całkowite płukanie jelit. Dalszemu wchłanianiu werapamilu znajdującego się w przewodzie pokarmowym powinno zapobiec płukanie żołądka oraz podanie leku adsorbującego (węgiel aktywowany) i leku przeczyszczającego.

Poza postępowaniem ogólnym (utrzymanie odpowiedniej objętości krwi krążącej przez podanie osocza lub płynów osoczozastępczych), można również podawać leki działające inotropowo dodatnio na serce, takie jak dopamina, dobutamina lub izoproterenol.

W przypadku przedawkowania produktu Tarka, leczenie powinno polegać na podtrzymaniu czynności życiowych. W leczeniu przedawkowania werapamilu chlorowodoru będącego składnikiem produktu Tarka stosowano podawany parenteralnie wapń, pobudzenie receptorów β -adrenergicznych i płukanie przewodu pokarmowego. Ze względu na możliwość opóźnionego wchłaniania werapamilu z produktu Tarka, pacjenci mogą wymagać obserwacji i hospitalizacji przez okres do 48 godzin. Werapamilu chlorowodoru nie można usunąć z ustroju drogą hemodializy.

W przypadku przedawkowania trandolaprylu zaleca się podanie soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta jak we wstrząsie. Można rozważyć podanie we wlewie dożylnym angiotensyny II oraz (lub) amin katecholowych. Jeśli dawka leku została przyjęta niedawno, należy podjąć działania zmierzające do usunięcia trandolaprylu z ustroju (tj. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie leków adsorbujących i siarczanu sodu). Nie wiadomo czy trandolapryl (lub jego czynny metabolit – trandolaprylat) można usunąć drogą hemodializy. W przypadku opornego na leczenie rzadkoskurczu wskazane jest wszczepienie stymulatora. Należy często kontrolować parametry życiowe oraz stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia; kod ATC: C 09 BB 10.

Produkt leczniczy Tarka jest produktem złożonym. Zawiera werapamil – antagonistę wapnia, zwalniający czynność serca oraz trandolapryl - inhibitor konwertazy angiotensyny.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Werapamil

Farmakologiczne działanie werapamilu polega na hamowaniu napływu jonów wapnia do komórek przez wolne kanały wapniowe błon komórkowych mięśniówki gładkiej naczyń, komórek roboczych mięśnia serca i układu przewodzącego serca.

Działanie werapamilu powoduje:

1. Rozszerzenie naczyń tętniczych.

Werapamil powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego zarówno podczas spoczynku, jak i wysiłku powodując rozszerzenie tętniczek (arterioli) obwodowych.

To zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego (*afterload*) zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia serca na tlen i zużycie energii.

2. Zmniejszenie kurczliwości mięśnia serca.

Ujemne działanie inotropowe werapamilu może być równoważone przez zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego.

Wskaźnik sercowy nie zmniejsza się u pacjentów bez istniejącego przed podaniem produktu zaburzenia czynności lewej komory.

Werapamil nie wpływa na regulację czynności serca przez układ współczulny, ponieważ nie blokuje receptorów beta-adrenergicznych. Dlatego stany spastyczne oskrzeli i podobne schorzenia nie są przeciwwskazaniem do stosowania werapamilu.

Trandolapryl

Trandolapryl hamuje osoczowy układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Renina jest endogennym enzymem syntetyzowanym w nerkach i uwalnianym do krwi, gdzie przekształca angiotensynogen w angiotensynę I, będącą w zasadzie nieaktywnym decapeptydem. Następnie enzym konwertujący - peptydyldipeptydaza, przekształca angiotensynę I w angiotensynę II. Angiotensyna II - związek o silnym działaniu zwężającym naczynia, powoduje zwężenie naczyń tętniczych i zwiększenie ciśnienia krwi oraz pobudza nadnercza do wydzielania aldosteronu. Hamowanie enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zmniejszenia jej aktywności wazopresyjnej i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Chociaż zmniejszenie wydzielania aldosteronu jest nieduże, może dojść do niewielkiego zwiększenia stężenia potasu w surowicy oraz utraty sodu i wody. Przerwanie działania pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy angiotensyną II, a wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reniny w osoczu.

Ponadto, enzym konwertujący angiotensynę (ACE) powoduje rozkład działającego silnie rozkurczająco na naczynia peptydu kininowego - bradykininy - do nieaktywnych metabolitów. Tym samym hamowanie ACE prowadzi do zwiększenia aktywności tkankowego i krążącego układu kalikreina-kinina, powodując rozszerzenie naczyń obwodowych w wyniku aktywacji układu prostaglandyn. Mechanizm ten odpowiada prawdopodobnie zarówno za działanie hipotensyjne inhibitorów ACE, jak i występowanie niektórych działań niepożądanych. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podanie inhibitorów ACE powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zarówno w pozycji stojącej, jak i siedzącej, bez kompensacyjnego zwiększenia częstości rytmu serca. Dochodzi do zmniejszenia oporu obwodowego bez zmian pojemności minutowej serca. Następuje zwiększenie przepływu nerkowego, natomiast przesączanie kłębuszkowe zwykle pozostaje bez zmian. U niektórych pacjentów osiągnięcie optymalnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego może nastąpić dopiero po kilku tygodniach leczenia. Hipotensyjne działanie leku utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nagłe przerwanie leczenia nie prowadzi do szybkiego zwiększenia ciśnienia tętniczego.

Hipotensyjne działanie trandolaprylu rozpoczyna się po upływie 1 godziny od podania i utrzymuje się przez minimum 24 godziny, ale trandolapryl nie zaburza rytmu dobowego ciśnienia tętniczego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Tarka

Badania przeprowadzone na zwierzętach oraz u zdrowych ochotników nie wykazały interakcji pomiędzy trandolaprylem a werapamilem, przejawiających się działaniem na układ RAA lub właściwościami farmakokinetycznymi. Stwierdzone działanie synergiczne trandolaprylu i werapamilu wynika zatem z ich uzupełniających się mechanizmów farmakodynamicznych.

W badaniach klinicznych wykazano, że produkt Tarka jest skuteczniejszym lekiem działającym hipotensyjnie niż stosowane osobno obydwie jego składniki.

Dodatkowe badania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Działanie obserwowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową

W międzynarodowym, randomizowanym, otwartym badaniu z zaślepienymi punktami końcowymi INVEST (ang. INternational VERapamil SR/trandolapril STudy) oceniano śmiertelność i chorobowość w grupie stosującej werapamil w postaci o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z grupą stosującą atenolol u 22 576 pacjentów w wieku 50 lat lub starszych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową. W obu grupach pacjentom można było zwiększyć dawkę leków do największej tolerowanej, można było również dołączyć inne leki hipotensyjne. Trandolapryl był zalecany u wszystkich pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą lub niewydolnością serca niezależnie od stosowania werapamilu czy atenololu. Średni okres obserwacji wynosił 2,7 roku. Leczenie werapamilem było równoważne leczeniu atenololem w prewencji zgonów z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową. Dwuletnia kontrola ciśnienia tętniczego w obu grupach była podobna. Więcej niż 80% pacjentów wymagało 2 lub więcej leków w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Trandolapryl był stosowany u 63% pacjentów w grupie przyjmującej werapamil i u 52% pacjentów w grupie przyjmującej atenolol. Więcej niż 70% całkowitej populacji biorącej udział w badaniu INVEST osiągnęło docelowe wartości ciśnienia tętniczego <140/90 mmHg. U pacjentów z grupy dużego ryzyka, takich jak pacjenci z cukrzycą lub chorobą nerek, trzeba było osiągnąć niższe wartości ciśnienia tętniczego, aby można było uznać je za kontrolowane. Obserwowane działania niepożądane były minimalne i występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów. U pacjentów bez rozpoznanej w momencie ich włączenia do badania cukrzycy, nowe przypadki cukrzycy występowały rzadziej w grupie pacjentów leczonych werapamilem o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z grupą pacjentów leczonych atenololem (7,0% vs 8,2%, ryzyko względne 0,85, p<0,01).

Badania u pacjentów z nadciśnieniem z nefropatią cukrzycową

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^rartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II.

Badanie u pacjentów z nadciśnieniem z cukrzycą typu 2 lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m²)

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu produktu Tarka składa się z warstwy zawierającej werapamilu chlorowoderek o przedłużonym uwalnianiu i warstwy zawierającej trandolapryl o natychmiastowym uwalnianiu.

Tarka

Nie są znane żadne interakcje farmakokinetyczne pomiędzy werapamilem a trandolaprylem lub trandolaprylatem. Właściwości farmakokinetyczne tego złożonego produktu odpowiadają właściwościom poszczególnych jego składników.

Werapamil

Werapamilu chlorowoderek jest mieszaniną racemiczną składającą się w równych częściach z enancjomeru R i enancjomeru S. Werapamil jest w znacznym stopniu metabolizowany. Norwerapamil jest jednym z 12 metabolitów stwierdzonych w moczu, ma 10 do 20% działania farmakologicznego werapamilu i stanowi 6% ilości wydalanego produktu leczniczego. Stan stacjonarny po wielokrotnym podaniu dawki raz na dobę osiągnąć jest po trzech-czterech dniach.

Wchłanianie

Więcej niż 90% werapamilu szybko wchłania się z jelita cienkiego. Z powodu wyraźnie zaznaczonego efektu pierwszego przejścia, średnia dostępność biologiczna niezmienionego związku po podaniu pojedynczej dawki wynosi 22%. Po wielokrotnym podaniu średnia dostępność biologiczna werapamilu może wzrosnąć do 30%.

Średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 4 do 15* godzin (*tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu). Dla norwerapamilu czas ten wynosi 5 do 15* godzin (*tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu). Stan stacjonarny podczas długotrwałego podawania raz na dobę osiągnąć jest po 3 - 4 dniach. Pokarm nie ma wpływu na biodostępność werapamilu.

Dystrybucja

Werapamil ulega szerokiej dystrybucji w tkankach organizmu, a objętość dystrybucji wynosi od 1,8 do 6,8 l/kg mc. u zdrowych osób. Werapamil wiąże się z białkami osocza w ok. 90%.

Metabolizm

Werapamil jest w znacznym stopniu metabolizowany. Badania metaboliczne *in vitro* wykazują, że werapamil jest metabolizowany przy udziale izoenzymów cytochromu P450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. U zdrowych ludzi, podany doustnie werapamilu chlorowoderek jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Zidentyfikowano dwanaście metabolitów, większość w zaledwie śladowych ilościach. Główne metabolity zidentyfikowano w rozmaitych N- i O-dealkilowanych produktach werapamilu. Spośród tych metabolitów tylko norwerapamil ma znaczące działanie farmakologiczne (około 20% działania leku macierzystego), co stwierdzono w badaniach u psów.

Eliminacja

Średni okres półtrwania werapamilu po wielokrotnym podaniu wynosi ok. 8 godzin. Około 50% podanej dawki wydalane jest przez nerki w ciągu 24 godzin, a 70% - w ciągu pięciu dni. Z kałem wydalane jest do 16% podanej dawki. W postaci niezmienionej wydalane jest przez nerki 3% do 4% podanej dawki werapamilu. Całkowity klirens werapamilu ma nieomal tę samą wartość co objętość krwi przepływającej przez wątrobę, w przybliżeniu 1 l/h/kg mc. (zakres: 0,7 - 1,3 l/h/kg mc.).

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież. Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci i młodzieży są ograniczone. Wydaje się, że stężenia w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym u dzieci i młodzieży są nieco mniejsze w porównaniu do obserwowanych u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku. Starzenie się organizmu może wpływać na farmakokinetykę werapamilu podawanego pacjentom z nadciśnieniem. Okres półtrwania w fazie eliminacji może być wydłużony u pacjentów w podeszłym wieku. Stwierdzono, że działanie hipotensyjne werapamilu nie jest zależne od wieku pacjenta.

Niewydolność nerek. Zaburzenie czynności nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę werapamilu, jak to wykazano w badaniach porównawczych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i osób z prawidłową czynnością nerek. Werapamilu i norwerapamilu nie można w istotnym stopniu usunąć drogą hemodializy.

Niewydolność wątroby. Dostępność biologiczna i okres półtrwania werapamilu zwiększają się u pacjentów z marskością wątroby. W wyrównanej niewydolności wątroby właściwości kinetyczne werapamilu pozostają niezmiennione.

Trandolapryl

Trandolapryl jest prolekiem i w wyniku hydrolizy trandolaprylu powstaje trandolaprylat, czynny kwaśny metabolit. Po wielokrotnym podaniu pojedynczej dawki dobowej trandolaprylu, stan stacjonarny trandolaprylatu osiągnąć jest średnio po 4 dobach, zarówno u zdrowych ochotników, jak i u młodych lub starszych osób z nadciśnieniem tętniczym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym trandolapryl jest bardzo szybko wchłaniany. W ciągu około 1 godziny po podaniu stężenie trandolaprylu w osoczu osiąga wartość maksymalną. Bezwzględna biodostępność trandolaprylu wynosi około 10%.

Medianę wartości maksymalnego stężenia trandolaprylatu w osoczu obserwuje się po 3 do 8 godzinach. Bezwzględna biodostępność trandolaprylatu po podaniu dawki trandolaprylu wynosi około 13%. Pokarm nie wpływa na C_{max} ani na AUC trandolaprylatu.

Dystrybucja

Trandolapryl wiąże się z białkami osocza w około 80% i stopień wiązania nie zależy od stężenia. Objętość dystrybucji trandolaprylu wynosi około 18 l. Wiązanie trandolaprylatu zależy od stężenia i wynosi od 65% dla stężenia 1000 ng/ml do 94% dla stężenia 0,1 ng/ml, co wskazuje na wysycanie miejsc wiązania wraz ze zwiększaniem się stężenia.

Metabolizm

W wyniku hydrolizy trandolaprylu przez esterazy powstaje czynny kwaśny metabolit, trandolaprylat.

Eliminacja

U zdrowych ochotników, trandolapryl jest szybko usuwany z osocza, a średni okres półtrwania wynosi mniej niż godzinę. Po wielokrotnym podaniu pojedynczej dawki dobowej trandolaprylu, stan stacjonarny trandolaprylatu osiągnąć jest średnio po 4 dobach, zarówno u zdrowych ochotników, jak i u młodych lub starszych osób z nadciśnieniem tętniczym. W stanie stacjonarnym efektywny okres półtrwania trandolaprylatu wynosi od 15 do 23 godzin, uwzględniając niewielki ułamek podanej dawki leku, która pozostaje związana z osoczową i tkankową konwertazą angiotensyny.

U ludzi po podaniu doustnym produktu znakowanego pierwiastkiem radioaktywnym, 33% radioaktywności oznaczono w moczu, a 66% w kale. Około 9 do 14% podanej dawki trandolaprylu jest wydalane z moczem w postaci trandolaprylatu. Śladowe ilości trandolaprylu są wydalane z moczem w postaci niezmiennionej (< 0,5%). Całkowity klirens osoczowy trandolaprylu i trandolaprylatu po podaniu dożylnym dawek około 2 mg wynosi odpowiednio 52 l/h i 7 l/h. Klirens nerkowy trandolaprylatu, w zależności od dawki wynosi od 0,15 do 4 l/h.

Specjalne populacje

Dzieci i młodzież. Nie badano właściwości farmakokinetycznych trandolaprylu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Podeszły wiek i płeć. Właściwości farmakokinetyczne trandolaprylu badano u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i u pacjentów obu płci. Stężenie trandolaprylu w osoczu jest zwiększone u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, ale stężenie trandolaprylatu w osoczu i hamowanie aktywności konwertazy angiotensyny są podobne u starszych i młodszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Właściwości farmakokinetyczne trandolaprylu i trandolaprylatu oraz hamowanie aktywności konwertazy angiotensyny są podobne u mężczyzn i kobiet w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym.

Rasa. Nie badano różnic we właściwościach farmakokinetycznych u różnych ras.

Niewydolność nerek. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min oraz u pacjentów leczonych hemodializami stężenia trandolaprylu i trandolaprylatu w osoczu są około dwa razy większe, a klirens nerkowy zmniejszony o około 85% w porównaniu do zdrowych osób. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki.

Niewydolność wątroby. Po podaniu doustnym pacjentom z łagodną do umiarkowanej poalkoholową marskością wątroby stężenia w osoczu trandolaprylu i trandolaprylatu były odpowiednio dziewięć razy i dwa razy większe niż u zdrowych osób, ale hamowanie konwertazy angiotensyny było niezmiennione. U pacjentów z niewydolnością wątroby należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Objawy toksyczności ogólnej obserwowano jedynie u zwierząt narażonych na dawki wielokrotnie przekraczające dawki maksymalne stosowane u ludzi, co świadczy o bezpieczeństwie stosowania produktu u ludzi. W badaniach genotoksyczności nie stwierdzono żadnego istotnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach na zwierzętach opisano działania niepożądane inhibitorów ACE na późny rozwój płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych, szczególnie w obrębie czaszki. Uważa się, że nieprawidłowości te spowodowane są działaniem farmakologicznym inhibitorów ACE powodującym małowodzie.

Nie ma dowodów na działanie rakotwórcze trandolaprylu lub werapamilu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Granulat z trandolaprylem:

Skrobia kukurydziana

Laktoza jednowodna

Powidon

Hypromeloza

Sodu stearylofumarat

Granulat z werapamilem:

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu alginian

Powidon

Magnezu stearynian

Woda oczyszczona

Skład otoczki:

Hypromeloza (typ 2910, lepkość 6 mPa·s)
Hypromeloza (typ 2910, lepkość 15 mPa·s)
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 400
Makrogol 6000
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu dokuzynian
Tytanu dwutlenek (E171)
Tlenek żelaza czerwony (E172)
Tlenek żelaza żółty (E172)
Tlenek żelaza czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 szt. - 3 blistry po 10 szt.
Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14034

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipiec 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 kwiecień 2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**