

Приложение към разрешение за употреба №	11-15584 24.12.06
709/19.12.06	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tarka®
Тарка

Таблетки с изменено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Tarka съдържа 180 mg verapamil hydrochloride с изменено освобождаване и 2 mg trandolapril.

За помощните вещества вж. точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване
Розови, овални таблетки, гравирани с логото на 'Knoll' и '182' от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Есенциална хипертония у пациенти, чието артериално налягане е било нормализирано с отделните лекарствени вещества в същата дозировка.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Обичайната дозировка е една таблетка Tarka веднъж дневно, приемана сутрин половин час преди закуска. Таблетките трябва да се погълнат цели.

Дозировка при деца: Tarka е противопоказан при деца и подрастващи (<18 години) (вж. точка 4.3).

Дозировка при пациенти в напредната възраст: Тъй като системната наличност при пациенти в напредната възраст е по-висока в сравнение с по-млади хипертоници, при някои пациенти може да се наблюдава по-изразен хипотензивен ефект (вж. точка 4.4).

Дозировка при бъбречна недостатъчност: Tarka е противопоказана при тежка бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4).

Дозировка при чернодробна недостатъчност: Tarka не се препоръчва при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност; Tarka е противопоказана при пациенти с чернодробна цироза с асцит (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.3 Противопоказания

- известна свръхчувствителност към trandolapril или друг АСЕ-инхибитор и/или verapamil или някое от помощните съставки
- анамнестични данни за ангионевротичен едем, асоцииран с предходно лечение с АСЕ-инхибитор
- наследствен/идиопатичен ангионевротичен едем
- кардиогенен шок
- неотдавнашен инфаркт на миокарда с усложнения



- втора или трета степен на AV-блок без пейсмейкър
- SA-блок
- синдром на болния синусов възел без пейсмейкър
- застойна сърдечна недостатъчност
- предсърдно трептене/мъждане в асоциация с допълнителен проведен път (напр. WPW синдром)
- тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 10 ml/min)
- пациенти на хемодиализа
- чернодробна цироза с асцит
- аортна или митрална стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия
- първичен алдостеронизъм
- бременност
- лактация
- употреба при деца и подрастващи (<18 години)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Симптоматична хипотония:

При определени условия Tarka може епизодично да предизвика симптоматична хипотония. Рискът се повишава при пациенти със стимулирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (напр. воден или солеви дефицит вследствие на употреба на диуретици, бедна на натрий диета, диализа, диария или повръщане; левокамерна недостатъчност, реноваскуларна хипертония).

При тези пациенти с воден или солеви дефицит трябва предварително да се коригира и се препоръчва лечението да започне в болнични условия. Пациентите с прояви на хипотония по време на титриране трябва да лежат и може да се нуждаят от увеличаване на обема чрез перорален прием на течности или интравенозно влизване на физиологичен разтвор. Лечението с Tarka обикновено може да бъде продължено след постигане на ефективна корекция на кръвния обем и кръвното налягане.

Увреждане на бъбречната функция (вж. също точка 4.3):

При пациентите с умерено тежко бъбречно увреждане трябва да се следи бъбречната функция. Tarka може да предизвика хиперкалиемия у пациенти с бъбречна недостатъчност. Остро влошаване на бъбречната функция (остра бъбречна недостатъчност) може да настъпи по-специално у пациенти с налично увреждане на бъбречната функция или със застойна сърдечна недостатъчност.

Опитът с Tarka при вторична хипертония и по-специално при реналноваскуларна хипертония е недостатъчен. От това следва, че Tarka не трябва да се прилага на такива пациенти, по-специално поради това че пациентите с двустранна стеноза на реналната артерия или еднострранна стеноза на реналната артерия у лица с един действащ бъбрец (напр. пациенти с бъбречна трансплантиация), са застрашени от появя на остра бъбречна недостатъчност.

Протеинурия:

Протеинурия може да настъпи най-често при пациенти с налично увреждане на бъбречната функция или приемащи сравнително големи дози ACE-инхибитори.

Тежко увреждане на чернодробната функция:

Тъй като терапевтичният опит при тези пациенти не е достатъчно, болгариите може да се препоръчва употребата на Tarka. Tarka е противопоказана при пациенти с чернодробна цироза с асцит (вж. също точка 4.3).



Ангионевротичен едем:

В редки случаи ACE-инхибиторите (като trandolapril) могат да предизвикват ангионевротичен едем, включващ отичане на лицето, крайниците, езика, глотиса и/или ларинкса. Пациентите, при които настъпва ангионевротичен едем, трябва незабавно да прекратят лечението с trandolapril и да се наблюдават до отзучаването на едема.

Ангионевротичният едем, засягащ лицето, обикновено отзучава спонтанно. Едем, включващ не само лицето, а и глотиса, може да бъде животозастрашаващ поради риска от обструкция на въздухонасните пътища.

По-висока честота на ангиоедема се съобщава при пациентите от черната раса, лекувани с ACE-инхибитори, в сравнение с пациентите, непринадлежащи към черната раса.

Ангионевротичният едем, включващ езика, глотиса или ларинкса, изисква незабавно подкожно приложение на 0.3-0.5 ml разтвор на epinephrine (1:1000), наред с останалите терапевтични мерки, съответстващи на състоянието.

Трябва да се подхожда с внимание при пациенти с анамnestични данни за идиопатичен ангионевротичен едем; Tarka е противопоказана при положение, че ангионевротичният едем се явява нежелана лекарствена реакция към ACE-инхибитор (вж. точка 4.3).

Неутропения/агранулоцитоза:

Рискът от неутропения изглежда е свързан с дозата и вида, и зависи от клиничния статус на пациента. Наблюдава се рядко у пациенти без усложнения, но може да настъпи у пациенти с известна степен на бъбречно увреждане, по-специално когато то се асоциира с болест на съединителната тъкан, напр. системен lupus erythematosus, склеродермия и при лечение с имуносупресивни продукти. След отнемането на ACE-инхибитора реакцията е обратима.

Кашлица:

По време на лечението с ACE-инхибитор е възможно да настъпи суха или непродуктивна кашлица, която отзучава след отнемане на лекарствения продукт.

Хиперкалиемия:

Хиперкалиемия може да настъпи по време на лечение с ACE-инхибитор, по-специално при наличие на бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност. В общия случай не се препоръчват калиеви препарати или калий-запазващи диуретици, тъй като те могат да доведат до значително повишение на плазмените концентрации на калия. В случай че се сметне за подходящо приложението на упоменатите продукти, те трябва да се употребяват при често наблюдение на серумните концентрации на калия.

Пациенти в напреднала възраст:

Tarka е проучена само при ограничен брой пациенти в напреднала възраст с хипертония. Фармакокинетичните данни сочат, че системната наличност на Tarka е по-висока при пациентите в напреднала възраст, в сравнение с по-млади пациенти. При някои пациенти в напреднала възраст понижението на кръвното налягане може да бъде по-изразено, в сравнение с останалите. Препоръчва се оценка на бъбречната функция в началото на лечението.



Пациенти след хирургическа намеса:

При пациенти след тежка хирургическа намеса, изискваща обща анестезия, ACE-инхибиторите могат да предизвикат хипотония, която може да се коригира с плазмени експандери.

Нарушена проводимост:

Лекарственият продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти с атриовентрикуларен блок първа степен. (вж. също точка 4.3).

Брадикардия:

Tarka трябва да се прилага внимателно при пациенти с брадикардия.

Заболявания, при които е нарушена невромускулната проводимост:

Tarka трябва да се прилага внимателно при пациенти със заболявания, при които невромускулната трансмисия се влошава (миастения гравис, синдром на Lambert-Eaton, напреднала мускулна дистрофия на Duchenne).

Пациенти на хемодиализа (вж. точка 4.3):

При пациенти на успоредно лечение с ACE-инхибитори и хемодиализа с polyacrylonitrile methallyl sulphonate high-flux мембрани (напр. "AN 69") настъпва анафилактоидна реакция. Следователно, такива мембрани не трябва да се използват при този тип пациенти.

Десенсибилизация:

Анафилактоидни реакции (в някои случаи животозастрашаващи) могат да настъпят у пациенти, подложени на ACE-инхибиторна терапия и съпътстваща десенсибилизация срещу животински отрови.

LDL-apheresis:

Установени са животозастрашаващи анафилактоидни реакции, когато пациенти на LDL-apheresis приемат успоредно ACE-инхибитори.

Оценката на пациентите трябва да включва оценка на бъбречната функция преди започване и по време на лечението.

За оценка на терапевтичния отговор към Tarka артериалното налягане трябва да се измерва преди приема на всяка следваща доза.

Лактоза:

Таблетките Tarka съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблем на глактозна непоносимост, Lapp лактазният дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий:

Този лекарствен продукт съдържа 1.12 mmol (или 25.76 mg) натрий на доза. Да се приема с внимание при пациенти на контролирана натриева диета.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Лекарствени комбинации, които не се препоръчват:

- Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки: ACE-инхибиторите отслабват индуцираното от диуретиците понижение на калия. Калий-съхраняващите диуретици като spironolactone, triamterene и bicarbonato.



калиевите препарати или съдържащите калий солеви заместители могат да доведат до значително повишение на серумните концентрации на калия, по-специално при наличие на увреждане на бъбречната функция. При индицирано успоредно приложение поради демонстрирана хипокалиемия те трябва да се употребяват внимателно и при често наблюдение на серумните концентрации на калия.

- Не се препоръчва едновременна употреба на verapamil и dantrolene.

Предупреждения за употреба:

- **Антихипертензивни продукти:** усилват хипотензивното действие на Tarka.
- **Диуретици:** При пациенти на диуретици и по-специално при пациенти със солеви и/или воден дефицит може да настъпи прекомерно понижение на кръвното налягане след започване на лечение с ACE-инхибитор. Възможността за хипотензивни ефекти може да бъде намалена чрез преустановяване приема на диуретика, чрез увеличен прием на течности и соли преди приема и чрез приложение на малки дози в началото на лечението. По-нататъшното увеличение на дозировката трябва да се извърши внимателно.
- **Литий:** Има съобщения както за усилване, така и за отслабване на ефектите на лития, приложен успоредно с verapamil. Успоредното приложение на ACE-инхибитори и литий може да намали екскрецията на лития. Серумните концентрации на лития трябва непрекъснато да се следят.
- **Аnestетици:** Tarka може да усили хипотензивните ефекти на някои анестетици.
- **Наркотични лекарствени продукти/антисихотици:** възможно е настъпване на постурална хипотония.
- **Allopurinol, цитостатици и имуносупресори, системни кортикоステроиди или procainamide:** едновременното им приложение с ACE-инхибитори може да доведе до повышен риск от левкопения.
- **Кардиодепресивни лекарствени продукти:** едновременното приложение на verapamil и кардиодепресивни лекарствени продукти, т.е. лекарствени продукти, които инхибират генерирането на сърденчния импулс и проводимостта (като бета-адренергичните блокери, антиаритмичните лекарствени продукти, инхалаторните анестетици) могат да предизвикат нежелани адитивни ефекти.
- **Quinidine:** Успоредната употреба на quinidine и перорален verapamil от пациенти с хипертрофична (обструктивна) кардиомиопатия е довеждала до хипотония и белодробен едем в малък брой случаи.
- **Digoxin:** Има съобщения, че едновременната употреба на digoxin и verapamil води до 50-75% по-високи плазмени концентрации на digoxin, което изисква намаляване на дозировката на digoxin.
- **Миорелаксанти:** Ефектът на миорелаксантите може да



- **Транквиланти/антидепресанти:** Както при всички останали антihипертензивни лекарствени продукти, при комбинирането на Tarka с основните транквилатори или антидепресанти, съдържащи imipramine, съществува повишен риск от ортостатична хипотония.

Повищено внимание:

- **Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти:** приложението на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛ) може да намали антihипертензивното действие на ACE-инхибитора. Описано е също така, че НСПВЛ и ACE-инхибиторите имат адитивно действие за повишаване на серумния калий, същевременно бъбреchnата функция може да се влоши. Тези ефекти по принцип са обратими и настъпват по-специално при пациенти с компрометирана бъбреchnа функция.
- **Антиациди:** индуцират намалена бионаличност на ACE-инхибиторите.
- **Симпатикомиметици:** възможно е да намалят антihипертензивния ефект на ACE-инхибиторите; пациентът трябва внимателно да се наблюдава, за да се установи дали се получава желанияят ефект.
- **Алкохол:** усилва хипотензивния ефект.
- **Verapamil** може да увеличи плазмените концентрации на carbamazepine, cyclosporine и theophylline.
- **Rifampicin, phenytoin и phenobarbital** редуцират ефикасността на verapamil, докато cimetidine може да усили действието на verapamil.
- **Антидиабетни лекарствени продукти:** в редки случаи може да се наложи коригиране на дозировката на антидиабетните лекарствени продукти или на Tarka, по-специално в началото на лечението, поради внезапно спадане на нивото на кръвната захар.
- Доказано е, че *сокът от грейпфрут* повишава плазмените концентрации на verapamil – една от съставките на Tarka. Следователно сок от грейпфрут не трябва да се приема едновременно с Tarka.
- Доказано е, че храната понижава степента на абсорбция, но не и продължителността на действие на verapamil. Ето защо се препоръчва продуктът да се приема половин час преди закуска (вж. точка 4.2).

4.6 Бременност и лактация

Бременност:

Употребата на Tarka по време на бременност е противопоказана (вж. точка 4.3).

Безопасната употреба на Tarka от бременни жени не е адекватно документирана. Съществуват обаче непубликувани съобщения за белодробна хипоплазия у новородени, забавяне на вътрешматочния растеж, както и отворен *ductus arteriosus*, недоразвитост на черепа след излагане на плода на действието на ACE-инхибитори. Също така, фармакологичната активност на ACE-инхибиторите се съвместява с възможността за хипотония на плода, която може да се асоциира с олигурия/анурия на плода/новороденото и *олигохидрамнион* (вж. също точка 5.3).



Тератогенни ефекти се очакват предимно от страна на ACE-инхибиторите, когато се употребяват по време на втория и третия триместър на бременността и не е известно дали излагането на ембриона/плода на действието ACE-инхибитори само по време на първия триместър на бременността е тератогенно или ембрио/фетотоксично. Жените, които желаят да забременеят или са бременни трябва да се консултират незабавно с лекар, за да може да им се назначи алтернативно фармакологично лечение.

Жени с детероден потенциал:

Лекарят трябва да инструктира жените с детероден потенциал по подходящ начин преди да им предпише ACE-инхибитор.

Лактация:

Tarka е противопоказан лекарствен продукт по време на лактация (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че не са установени ефекти върху способността за шофиране и работа с машини, не може изобщо да се отхвърли възможността за влошаване на вниманието, тъй като Tarka може да предизвика замаяност и умора.

4.8 Нежелани ефекти

Нежеланите лекарствени ефекти на Tarka са в съответствие с тези на отделните съставки на лекарствения продукт или на съответния клас лекарствени продукти. Най-често съобщаваните нежелани реакции са кашлица, главоболие, запек, световъртеж, замаяност и горещи вълни (вж. таблицата по-долу).

Нежеланите лекарствени ефекти, съобщавани спонтанно или наблюдавани в условията на клинични изпитвания, са описани в таблицата по-долу. При всяка система или орган клас нежеланите лекарствени ефекти са класифицирани по честота както следва: често (>1/100, <1/10); нечесто (>1/1000, <1/100); рядко (>1/10000, <1/1000); много рядко (<1/10000), включително изолирани съобщения.

Системи и органи	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвоносната и лимфна система	Много рядко	<ul style="list-style-type: none">левкопенияпанцитопениятромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Нечесто	<ul style="list-style-type: none">алергични реакции, неспецифицирани
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none">повишен гамаглобулинсвръхчувствителност, неспецифицирана
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечесто	<ul style="list-style-type: none">хиперлипидемия
	Рядко	<ul style="list-style-type: none">анорексия



**Психични
нарушения**

	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • сънливост
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • агресивност • тревожност • депресия • нервност
Нарушения на нервната система	Често	<ul style="list-style-type: none"> • замаяност • световъртеж
	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • тремор
	Рядко	<ul style="list-style-type: none"> • колапс
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • нарушено равновесие • безсъние • парестезия или хиперестезия • синкоп или остра циркулаторна недостатъчност със загуба на съзнание • промени във вкуса • слабост
Нарушения на окото	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • Абнормно/замъглено видждане
Сърдечно-съдовови нарушения	Често	<ul style="list-style-type: none"> • горещи вълни
	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • AV блок I степен • палпитации
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • ангина пекторис • предсърдно мъждене • AV блок, пълен • AV блок неспецифициран • брадикардия • сърдечен арест • едем периферен • едем неспецифициран • зачеряване • сърдечна недостатъчност • хипотонични ефекти, вкл. ортостаза или колебания на кръвното налягане (вж. точка 4.4) • тахикардия
Респираторни, гръден и медиастични нарушения	Често	<ul style="list-style-type: none"> • кашлица



	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • астма • бронхит • задух • конгестия на синусите
Стомашно-чревни нарушения	Често	<ul style="list-style-type: none"> • запек
	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • коремна болка • диария • гастроинтестинални разстройства неспецифицирани • гадене
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • сухота в устата/гърлото • панкреатит • повръщане
Хепато-билиарни нарушения	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • холестаза • хепатит • повишение на γGT • повишение на LDH • повишение на липазите • жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • едем на лицето • сърбеж • обрив • засилено изпотяване
	Рядко	<ul style="list-style-type: none"> • косопад • херпес симплекс • кожни нарушения неспецифицирани
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • ангионевротичен едем (вж. също точка 4.4) • erythema multiforme • екзантема или дерматит • псориазис • уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • артralгия • миалгия • миастения
Нарушения на бъбреците и никочните пътища	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • полиурия



	Много рядко	• остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много рядко	• гинекомастия • импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Често	• главоболие
	Нечесто	• гръден болка
	Много рядко	• умора или астения
Изследвания	Нечесто	• абнормни резултати от чернодробни изследвания
	Рядко	• билирубинемия
	Много рядко	• повишение на алкалната фосфатаза • повишение на серумния калий • повишение на трансаминазите

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции не са съобщавани по отношение на Tarka, но като цяло се приема, че може да са свързани с ACE-инхибиторите:

- *Нарушения на кръвоносната и лимфна система*: спад на хемоглобина и хематокрита и, в индивидуални случаи, агранулоцитоза. Изолирани случаи на хематолитична анемия са съобщавани при пациенти с конгенитален дефицит на G-6-PDH.
- *Психични нарушения*: много рядко – обърканост.
- *Нарушения на нервната система*: рядко – нарушения на съня.
- *Нарушения на ухото и вътрешното ухо*: рядко – проблеми с равновесието, шум в ушите.
- *Нарушения на сърдечно-съдовата система*: в единични случаи при ACE-инхибиторите има съобщения за аритмия, инфаркт на миокарда и транзиторни исхемични атаки, асоцииращи се с хипотония.
- *Респираторни, гръден и медиастинални нарушения*: рядко – синузит, ринит, гласит и бронхоспазъм.
- *Стомано-чревни нарушения*: изолирани случаи на нарушен храносмилане, индивидуални случаи на илеус.
- *Хепато-билиарни нарушения*: индивидуални случаи на холестатична жълтеница.
- *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*: епизодични случаи на алергични реакции и реакции на свръхчувствителност като синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза. Тези реакции може да се



придружават от висока температура, миалгия, артралгия, еозинофилия и/или повишени титри на ANA.

- **Изследвания:** повишение на кръвната урея и плазмения креатинин може да настъпят, по-специално, при наличие на бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и реноваскуларна хипертония. Тези повишения, обаче, отзуваат след преустановяване на приема.

В единични случаи след започване на лечение с АСЕ-инхибитори може да възникне симптоматична или тежка хипотония, по-специално у някои рискови групи пациенти, като пациенти със стимулирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система.

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции все още не са съобщавани при Tarka, но като цяло се приема, че може да имат връзка с фенилалкиламиновите калциеви антагонисти:

- **Нарушения на нервната система:** в някои случаи може да възникне екстрапирамидална симптоматика (Паркинсонова болест, хореоатетоза, дистоничен синдром). Опитът досега показва, че тези симптоми отзуваат след прекратяване на приема на лекарствения продукт. Има изолирани съобщения за екзацербация на *myastenia gravis*, синдром на *Lambert-Eaton* и напреднали случаи на мускулна дистрофия на *Duchenne*.
- **Стомашно-чревни нарушения:** гингивална хиперплазия след продължително лечение се среща изключително рядко и е обратима след прекратяване на лечението.
- **Нарушения на кожата и подкожната тъкан:** описани са синдром на *Stevens-Johnson* и еритромелалгия. Има съобщения за изолирани случаи на алергични кожни реакции като еритема.
- **Нарушения на възпроизвеждащата система и гърдата:** описани са случаи на хиперпролактинемия и галакторея.

Прекомерна хипотония у пациенти с ангина пекторис или мозъчно-съдова болест, лекувани с verapamil, може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

4.9 Предозиране

Най-високата доза, прилагана в условията на клинични изпитвания, бе 16 mgtrandolapril. Тази доза не доведе до признания или симптоми на непоносимост.

Най-важният симптом, който се очаква при значително предозиране, е хипотония. В такъв случай се препоръчва приложение на нормален физиологичен разтвор.

Най-важните признания и симптоми при предозиране на verapamil се дължат на фармакологичната активност на лекарствения продукт в сърдечно-съдовата система и включват хипотония, произтичаща от периферната вазодилатация и негативния инотропен ефект, потискане на генерирането на импулси в синусовия възел и нарушения в проводимостта на сърдечните импулси, които могат да доведат до синусова брадикардия, синусов арест, AV блок и аритмии.



След перорално предозиране на verapamil пациентът трябва да се наблюдава внимателно и да се лекува в интензивно отделение. Лечението при предозиране трябва да цели предотвратяване на по-нататъшната резорбция на verapamil от страна на гастроинтестиналния тракт, като се осигури симптоматично лечение на токсичните ефекти (виж по-горе) и компенсиране на калций-антагонистичните ефекти на този лекарствен продукт. По-нататъшната резорбция на verapamil от гастроинтестиналния тракт може да се предотврати чрез промивка на стомаха, приложение на адсорбиращи вещества (активен въглен) и очистително (натриев сулфат). Освен общите поддържащи мерки в отговор на тежката хипотония (при шок) като поддържане на адекватен обем на циркулиращата кръв чрез вливане на плазма или плазмени заместители, може да се окаже необходимо да се стимулира сърдечния мускул с позитивни инотропни лекарствени продукти като dopamine, dobutamine или isoproterenol.

Atropine (или methylatropine) може да бъде от полза за контрол на синусовата брадикардия. AV блок трябва да се лекува със симпатикомиметични лекарствени продукти (isoproterenol или metaproterenol) или с пейсмейкър. Асистолията може да се контролира с обичайни мерки, включително кардиопулмонална реанимация, поставяне на пейсмейкър и т.н. Калциево антагонистичният ефект може да се неутрализира чрез парентерално приложение на калций, например под формата на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинации на Verapamil
ATC code: C08DA51

Tarka представлява фиксирана комбинация на забавящия сърдечната честота калциев антагонист verapamil и ACE-инхибитораtrandolapril.

Verapamil

Фармакологичното действие на verapamil се дължи на инхибирането на инфлукса на калциеви иони през бавните канали на клетъчната мембра на клетките на гладката мускулатура на кръвоносните съдове и на проводната система и контрактилните клетки на сърцето.

Механизмът на действие на verapamil предизвиква следните ефекти:

1. Артериална вазодилатация.

Verapamil понижава артериалното налягане в покой и при определена степен на усилие чрез разширяване на периферните артериоли. Това намаление на общото периферно съпротивление (следнатоварване) намалява нуждата на сърдечния мускул от кислород и консумацията на енергия.

2. Намаляване на контрактилитета на сърдечния мускул.

Негативната инотропна активност на verapamil може да се компенсира чрез намаляване на общото периферно съпротивление. Сърдечният индекс не спада, освен при пациенти с предходна левокамерна дисфункция.



Verapamil не повлиява симпатиковата регулация на сърцето, тъй като не блокира бета-адренергичните рецептори. Поради това спастичен бронхит и подобни състояния не са противопоказания за приложението на *verapamil*.

Ttrandolapril

Ttrandolapril потиска плазмената ренин-ангиотензин-алдостеронова система (RAS). Ренин представлява ендогенен ензим, който се синтезира от бъбреците и се освобождава в кръвния ток, където конвертира ангиотензиноген до ангиотензин I –един сравнително неактивен декапептид. Ангиотензин I впоследствие се конвертира от ангиотензин конвертиращия ензим (един вид пептидилдипептидаза) до ангиотензин II. Ангиотензин II е мощен вазоконстриктор, отговорен за артериалната вазоконстрикция и повишеното кръвно налягане, както и за стимулирането на надбъбречната жлеза за секрецията на алдостерон. Инхибирането на ACE води до намаляване на плазмения ангиотензин II, което от своя страна води до намаляване на вазопресорната активност и до намаляване на секрецията на алдостерон. Въпреки че последното намаление е малко, може да настъпи много леко повишение на серумните концентрации на калия, наред със загуба на натрий и течности. Прекъсването на негативната обратна връзка на ангиотензин II към секрецията на ренин води до повишаване на активността на плазмения ренин.

Друга функция на конвертиращия ензим е да разгражда мощнния съдоразширяващ кинин пептид брадикинин до неактивни метаболити. Поради това инхибирането на ACE води до повишаване на активността на циркулиращата и локалната каликреин-кининова система, което допринася за периферната вазодилатация чрез активиране на простагландиновата система. Възможно е този механизъм да участва в хипотензивното действие на ACE-инхибиторите и да е отговорен за определени странични ефекти. При пациенти с хипертония приложението на ACE-инхибитори води до понижаване на кръвното налягане в легнало и изправено положение до приблизително еднаква степен, без компенсаторно ускоряване на сърдечната честота. Периферното артериално съпротивление се намалява без да настъпва промяна или увеличение на сърдечния дебит.

Отчита се увеличение на кръвния ток през бъбреците, а скоростта на гломерулната филтрация обикновено остава непроменена. При някои пациенти може да са необходими няколко седмици лечение за постигане на оптимално понижение на кръвното налягане. Антихипертензивното действие се поддържа при продължително лечение. Рязкото отнемане на лекарствения продукт не се асоциира с бързо повишаване на кръвното налягане.

Антихипертензивното действие на *ttrandolapril* настъпва до един час след приема на дозата и продължава 24 часа, но *ttrandolapril* не се отразява на 24-часовата крива на артериалното налягане.

Tarka

Нито изследванията при животни, нито изпитванията при здрави доброволци демонстрираха фармакокинетични или RAS взаимодействия между *verapamil* и *ttrandolapril*. Поради това наблюдаваната синергична активност на тези два лекарствени продукта трябва да се дължи на тяхното допълващо се фармакодинамично действие.

В клинични изпитвания *Tarka* беше по-ефикасния лекарствен продукт за понижаване на високо артериално налягане в сравнение с всяко едно от



съставящите го вещества поотделно. В дългосрочни клинични изпитвания Tarka се доказа като безопасен и добре поносим лекарствен продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Таблетките Tarka са обвити и съставени от слой с удължено освобождаване verapamil hydrochlorid и отделен слой за бързо освобождаване на trandolapril.

Verapamil

Резорбция:

Около 90% от приетия перорално verapamil се резорбира. Средната бионаличност е ниска – 22%, поради екстензивното чернодробно ‘first-pass’ елиминиране и показва голяма вариабилност (10-35%). Средната бионаличност след многоократен прием може да се повиши до 30%.

Приемът на храна, особено мазна храна, може да забави абсорбцията на verapamil от таблетката, което резултира в по-високи стойности на T_{max} и по-ниски стойности на C_{max} .

Разпределение и биотрансформация:

Средното време до достигане на максимална плазмена концентрация е 4 часа. Максималната плазмена концентрация на погverapamil се достига около 6 часа след приема на дозата.

Стабилна (steady-state) плазмена концентрация след неколкократен дневен прием се достига след 3-4 дни.

Свързването с плазмените протеини е около 90%.

Елиминиране:

Средното време на полуелиминиране след многоократен прием е 8 часа. 3-4% от дозата се екскретира в непроменен вид чрез бъбреците. Метаболитите се екскретират в урината (70%) и в изпражненията (16%). Norverapamil е един от 12-те метаболита, идентифицирани в урината, притежава 10-20% от фармакологичната активност на verapamil и представлява 6% от екскретирания лекарствен продукт. Стабилните плазмени концентрации на погverapamil и verapamil са сходни. Кинетиката на verapamil не се влияе от увреждането на бъбреchnата функция.

Бионаличността и полуелиминирането на verapamil се повишават у пациенти с чернодробна цироза. Кинетиката на verapamil не се променя, обаче, у пациенти с компенсирана чернодробна дисфункция. Бъбреchnата функция не влияе на елиминирането на verapamil.

Trandolapril

Резорбция:

Приетият перорално trandolapril се резорбира бързо. Резорбцията е около 40-60% и не зависи от приема на храна.

Времето до достигане на максимална плазмена концентрация е около 30 минути.

Разпределение и биотрансформация:

Trandolopril се елиминира от плазмата много бързо и полуелиминиране е по-малко от един час.



Trandolapril се хидролизира в плазмата и образува trandolaprilat – един специфичен инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим (ACE). Количество на образувания trandolaprilat не зависи от приема на храна.

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на trandolaprilat е 4-6 часа. Свързването на trandolaprilat с плазмените протеини е повече от 80%. Trandolaprilat се свързва с голям афинитет с ACE и това е процес на насищане. Повечето от циркулиращия trandolaprilat се свързва с албумина в процес на ненасищане. Стабилната плазмена концентрация след многократен прием веднъж дневно се достига след около 4 дни при здрави доброволци, както и при по-млади пациенти и пациенти в напреднала възраст с хипертония.

Ефективното време на полуелимиране, изчислено от акумулацията, е 16-24 часа.

Елимириране:

10-15% от приетата доза trandolapril се екскретира в урината като непроменен trandolaprilat. След перорален прием на радиоактивно белязан transolapril една трета от радиоактивността се установява в урината и две трети – в изпражненията.

Бъбречният клирънс на trandolaprilat показва линейна зависимост с креатининовия клирънс. Плазмената концентрация на trandolaprilat е значително по-висока у пациенти, чийто креатининов клирънс е ≤ 30 ml/min. След многократен перорален прием при пациенти с хронична бъбречна дисфункция стабилната концентрация обаче също се достига след четири дни, независимо от степента на увреждане на бъбречната функция.

Плазмените концентрации на trandolapril при пациенти с чернодробна цироза могат да бъдат 10 пъти по-високи, в сравнение с тези при здрави доброволци. Плазмените концентрации и бъбречната екскреция на trandolaprilat също са по-високи при пациентите с цироза, макар и в по-малка степен.

Кинетиката на trandolapril(at) не се променя при пациенти с компенсирана чернодробна дисфункция.

Tarka

Тъй като няма известни кинетични взаимодействия между verapamil и trandolapril или trandolaprilat, параметрите на всяко едно от тези лекарствени продукти важат и за комбинирания продукт.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Общотоксични ефекти са наблюдавани у животни само при експозиция доста над максималната за човека, което дава основание за пренебрежимо малка загриженост за безопасността при човека. Изследванията за генотоксичност не разкриват специфични рискове за човека.

Изследванията при животни показваха, че при ACE-инхибиторите има тенденция за нежелани ефекти върху късното развитие на плода, което води до смърт на плода и по-специално до вродени аномалии на черепа. Счита се че тези черепни аномалии се дължат на фармакологичното действие на тези лекарствени продукти и са свързани с индуцирания от ACE-инхибитора олигохидрамнион.

Няма данни за туморен потенциал на trandolapril или verapamil.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на таблетките

- Царевично нишесте
- Лактозаmonoхидрат
- Повидон
- Хипромелоза
- Натриев стеарил фумарат

Гранули verapamil:

- Микрокристална целулоза
- Натриев алгинат
- Повидон
- Магнезиев стеарат

Състав на обвивката:

- Хипромелоза
- Хипролоза
- Макрогол 400
- Макрогол 6000
- Талк
- Безводен силициев двуокис
- Натриев докузат
- Титанов диоксид (E171)
- Червен железен оксид (E172)
- Жълт железен оксид (E172)
- Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и състав на контейнера

Блистери от PVC/PVDC-алуминий.
Кутия с 28 таблетки в блистери.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма.



7. ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott GmbH & Co. KG
65205 Wiesbaden
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2005 г.

