

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tarka 180 mg / 2 mg таблетки с изменено освобождаване.

Tarka 240 mg / 2 mg таблетки с изменено освобождаване.

Tarka 240 mg / 4 mg таблетки с изменено освобождаване.

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа съответно:

Верапамил хидрохлорид (*verapamil hydrochloride*) 180 mg и трандолаприл (*trandolapril*) 2 mg

Верапамил хидрохлорид (*verapamil hydrochloride*) 240 mg и трандолаприл (*trandolapril*) 2 mg

Верапамил хидрохлорид (*verapamil hydrochloride*) 240 mg и трандолаприл (*trandolapril*) 4 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Tarka 180 mg / 2 mg таблетки с изменено освобождаване, розови на цвят, с овална форма, гравирани с логото на 'Knoll' и '182' от едната страна

Tarka 240 mg / 2 mg таблетки с изменено освобождаване, с цвят охра, овална форма, маркирани с лого "Knoll" и "242" от едната страна таблетка

Tarka 240 mg / 4 mg таблетки с изменено освобождаване, с цвят охра и овална форма, маркирани с лого "Knoll" и "244" от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Tarka се прилага за лечение на есенциална хипертония при пациенти, чието кръвно налягане е било нормализирано при самостоятелното приложение на отделните лекарствени вещества в същите дози.

Вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Обичайната доза е една таблетка дневно, приета сутрин, най-малко половин час преди закуска, приблизително по едно и също време всеки ден. Таблетките трябва да се приемат цели.

Може да се препоръча първоначално титриране на дозата с отделните съставки. В зависимост от клиничната картина, може да се обмисли преминаването от монотерапия към лечение с фиксирана комбинация.

Деца и юноши: Tarka не се прилага при деца и юноши (<18 години) (вж. също точка 4.3).

Пациенти в напреднала възраст: тъй като системната бионаличност при пациентите в напреднала възраст е по-висока в сравнение с тази при по-младите хипертоници, при някои пациенти в напреднала възраст може да е налице по-изявен антихипертензивен ефект (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ.....	6904 / 10.02.2010
Одобрено.....	45/14.12.09

Р-20060839



Бъбречна недостатъчност: TarKa не се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3).

Чернодробна недостатъчност: употребата на TarKa при пациенти с тежко чернодробно увреждане не се препоръчва; TarKa е противопоказана при пациенти с чернодробна цироза, придружена с асцит (вж. точка 4.3 и точка 4.4)

#### 4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към трандолаприл или някой друг АСЕ-инхибитор и/или верапамил или някое от помощните вещества
- Анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предишно лечение с АСЕ-инхибитор
- Вроден/идиопатичен ангионевротичен оток
- Кардиогенен шок
- Наскоро прекаран инфаркт на миокарда с усложнения
- AV-блок II – III степен без функциониращ пайсмейкър
- Синуатриален блок
- Синдром на болния синусов възел при пациенти без функциониращ пайсмейкър
- Застойна сърдечна недостатъчност
- Предсърдно мъждене/трептене, съпроводено с допълнителен проводен път (напр. WPW-синдром)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Диализа
- Чернодробна цироза с асцит
- Аортна или митрална стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия
- Първичен алдостеронизъм
- *Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6)*
- Употреба при деца и юноши (<18 години)
- Съпътстващо интравенозно приложение на  $\beta$ -адренорецептори антагонисти (с изключение на случаите на спешно лечение).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Симптоматична хипотония:

При определени обстоятелства и в редки случаи, TarKa може да доведе до появата на симптоматична хипотония. Този риск е повишен при пациенти със стимулирана ренин-ангиотензин-алдостерон система (напр. обемен или солени дефицит в резултат на употребата на диуретици, бедна на натрий диета, диализа, дехидратация, диария или повръщане; левокамерна сърдечна недостатъчност, реноваскуларна хипертония)

При тези пациенти, преди започване на лечението е необходимо коригиране на обемен или солени дефицит, като е за предпочитане лечението да започне в болнични условия. Пациентите, получили хипотония при титриране на дозата, трябва да бъдат поставени в легнало положение, като е възможно да се наложи повишаване на втресъдовия обем чрез перорално приемане на течности или интравенозно приложение на физиологичен разтвор. Лечението с TarKa обикновено може да бъде продължено след ефективното коригиране на кръвния обем и налягане.



При започване на лечението или при промяна на дозата е необходимо редовно проследяване на пациентите с исхемично сърдечно или мозъчно-съдово заболяване, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до появата на инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

### **Бременност**

*Лечението с ACE-инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Освен в случаите, когато се прецени, че това лечение е необходимо, пациентите, планиращи бременност трябва бъдат насочени към алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с ACE-инхибиторите трябва да бъде спряно незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.*

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

Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция при пациентите с умерено бъбречно увреждане.

Tarka може да доведе до появата на хиперкалиемия при пациенти с бъбречна дисфункция.

Възможно е развитието на остро влошаване на бъбречната функция (остра бъбречна недостатъчност), особено при пациенти с предшестващо бъбречно нарушение или застойна сърдечна недостатъчност.

Опитът с приложението на Tarka при пациенти с вторична хипертония и особено реноваскуларна хипертония е недостатъчен. Ето защо, Tarka не трябва да се прилага при такива пациенти, особено с двустранна стеноза на бъбречната артерия или едностранна стеноза на бъбречната артерия при единствен функциониращ бъбрек (напр. пациенти с бъбречна трансплантация), при които е налице повишен риск от развитието на остра бъбречна недостатъчност.

### **Протеинурия:**

Възможна е появата на протеинурия, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция или приемащи относително високи дози ACE-инхибитори.

### **Пациенти с диабет:**

По време на първият месец от лечението с ACE-инхибитори е необходимо редовно проследяване на кръвната захар при пациенти с диабет, приемащи перорални антидиабетни средства или лекувани с инсулин (вж. точка 4.5).

### **Тежко чернодробно увреждане:**

Поради недостатъчния терапевтичен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане, употребата на Tarka не се препоръчва. Tarka не се прилага при пациенти с тежка чернодробна цироза, придружена с асцит (вж. точка 4.3). Много рядко лечението с ACE-инхибитори е свързано с появата на синдром, започващ с холестатична жълтеница или хепатит и прогресиращ до фулминантна некроза и понякога смърт. Механизмът на този синдром все още не е установен. Пациентите, развили жълтеница



или значително повишение на чернодробните ензими по време на лечението с Tarka, трябва да преустановят лечението и да бъдат поставени под медицинско наблюдение.

#### Ангионевротичен оток:

Рядко ACE-инхибиторите (като трандолаприл) могат да доведат до появата на ангионевротичен оток, включително оток на лицето, крайниците, езика, глотиса и/или ларинкса. Пациентите, развили ангионевротичен оток трябва незабавно да преустановят лечението с трандолаприл и да бъдат поставени под наблюдение до изчезване на отока.

Ангионевротичният оток, който засяга само лицето, обикновено преминава спонтанно. Отокът, обхващащ не само лицето, но и разпространяващ се към глотиса, може да бъде живото-застрашаващ поради риск от обструкция на дихателните пътища.

В сравнение с останалите раси, при чернокожите пациенти е наблюдавана по-висока честота на ангиоедем при лечение с ACE-инхибитори.

Ангионевротичният оток, обхващащ езика глотиса или ларинкса изисква незабавно подкожно приложение на 0,3-0,5 ml разтвор на адреналин (1:1000), наред с предприемането на други подходящи терапевтични мерки.

При пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток е необходимо повишено внимание, като приложението на Tarka е противопоказано при ангионевротичен оток, възникнал като нежелана реакция към друг ACE-инхибитор (вж. също точка 4.3)

#### Неутропения/агранулоцитоза:

Рискът от неутропения е свързан с дозата и зависи от клиничното състояние на пациента. Това състояние се среща рядко при пациенти без усложнения, но може да се наблюдава при пациенти с известна степен на бъбречно увреждане, особено при наличието на съдова колагеноза, напр. лупус еритематодес, склеродермия и лечение с имunosупресори. То обикновено е обратимо след преустановяване на лечението с ACE-инхибитора.

#### Кашлица:

По време на лечението с ACE-инхибитори е възможна появата на суха и непродуктивна кашлица, която изчезва след преустановяване на лечението.

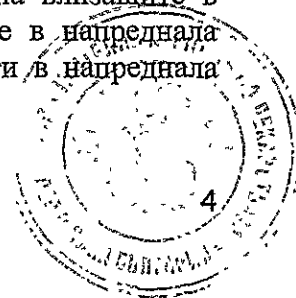
#### Хиперкалиемия:

По време на лечението с ACE-инхибитори е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречна и/или сърдечна недостатъчност. Обикновено не се препоръчва приложението на калиеви добавки или калий-съхраняващи диуретици, тъй като това може да доведе до повишаване плазмените нива на калия. Ако тяхната употреба е наложителна, то те трябва да се прилагат при често проследяване на серумния калий.

---

#### Пациенти в напреднала възраст:

Продуктът е проучен само при ограничен брой хипертоници в напреднала възраст. Фармакокинетичните данни показват, че системната бионаличност на влизащите в състава на Tarka лекарствени вещества е по-висока при пациентите в напреднала възраст, в сравнение с по-младите хипертоници. 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, подложени на хирургична интервенция:

При пациентите, подложени на хирургична интервенция, изискваща обща анестезия, приложението на АСЕ-инхибитори може да доведе до появата на хипотония, която да бъде коригирана с обемни плазмени заместители.

#### Проводни нарушения:

Необходимо е повишено внимание при лечението на пациенти с AV-блок I-ва степен (вж. също точка 4.3).

#### Брадикардия:

Tarka трябва да се прилага с повишено внимание при пациентите с брадикардия (вж. също точка 4.3).

#### Заболявания, свързани с нарушение на нервно-мускулното провеждане:

Tarka трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със заболявания, които протичат с нарушено нервно-мускулно провеждане (миастения гравис, синдром на *Lambert-Eaton*, напреднала мускулна дистрофия на *Duchenne*).

#### Десенсибилизация:

Възможна е появата на анафилактични реакции (в някои случаи животозастрашаващи) при едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и десенсибилизация срещу отровата на животни.

#### LDL-афереза:

Наблюдавани са анафилактични реакции при пациенти на LDL-афереза и съпътстващо лечение с АСЕ-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 е необходимо измерването на артериалното налягане преди приема на всяка следваща доза.

#### Лактоза:

Таблетки съдържат лактоза монохидрат като помощно вещество. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 1,49 mmol (или 34,3 mg) натрий за доза. Това трябва да се има предвид при пациентите на контролиран прием на натрий (безсолна диета).

---

#### Литий

Не се препоръчва комбинираното приложение на литий и Tarka (вж. точка 4.5).

#### Кърмене

Употребата на Tarka по време на кърмене не се препоръчва (вж. точка 4.6).



#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

##### Комбинации, които не се препоръчват

- *Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки:* ACE-инхибиторите намаляват предизвиканата от диуретиците загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, триамтерен или амлорид, калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на соли, могат да доведат до значително повишение на серумния калий, особено при увреждане на бъбречната функция. При необходимост от едновременно приложение с тези продукти (при проявена хипокалиемия) това трябва да става с повишено внимание и при редовно проследяване нивата на серумния калий.

- *Дантролен:* Не се препоръчва едновременното приложение на верапамил и дантролен.

##### Предупреждения при употреба

- *Антихипертензивни лекарствени продукти:* повишават хипотензивния ефект на Tarka.

- *Диуретици:* при пациенти на лечение с диуретици и особено при тези с обмен и/или солеви дефицит, може да се наблюдава прекомерно спадане на кръвното налягане след започване на лечението с даден ACE-инхибитор. Възможността за появата на хипотония може да бъде намалена чрез прекратяване приема на диуретика, повишаване приема на течности или соли преди приема или започване на лечението с по-ниски дози. По-нататъшното повишаване на дозата трябва да става с повишено внимание.

- *Литий:* докладвани са случаи както на повишаване, така и на намаляване ефектите на литий при едновременният му прием с верапамил. Едновременното приложение на ACE-инхибитори и литий, може да намали екскрецията на литий. Серумните нива на литий трябва да бъдат редовно проследявани (вж. точка 4.4).

- *Анестетици:* Tarka може да усилва хипотензивните ефекти на някои анестетици.

- *Наркотични продукти/антипсихотици:* възможна е появата на постурална хипотония.

- *Алопуринол, цитостатици или имunosупресори, системни кортикостероиди или прокаинамид:* едновременното приложение с ACE-инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.

- *Кардиодепресанти:* едновременното приложение на верапамил и кардиодепресанти, т.е. лекарствени продукти които инхибират генерирането и провеждането на сърдечните импулси (напр. бета-адренергични блокери, антиаритмици, инхалаторни анестетици), може да доведе до появата на адитивни нежелани ефекти.

- *Хинидин:* едновременното приложение на хинидин и перорален верапамил при пациенти с хипертрофична (обструктивна) кардиомиопатия води до хипотония и белодробен оток при малък брой от случаите.

- *Дигоксин:* има данни за 50-75% повишение на плазмените концентрации на дигоксин при едновременното му приложение с верапамил, което налага намаляване дозата на дигоксин.

- *Миорелаксанти:* ефектът на миорелаксантите (като невро-мускулните блокери) може да бъде усилен.

- *Транквилизанти/антидепресанти:* както при всички антихипертензивни средства, комбинирането на Tarka с големите транквилизанти или антидепресанти, съдържащи имипрамин, крие риск от появата на ортостатична хипотония.



### Повишено внимание

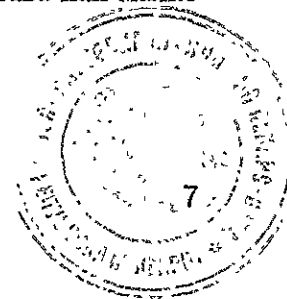
- *Нестероидни противовъзпалителни средства (NSAIDs):* приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали антихипертензивния ефект на ACE-инхибиторите. Наблюдаван е и адитивен ефект при едновременното приложение на NSAIDs и ACE-инхибитори по отношение повишаване нивата на серумния калий и понижаване на бъбречната функция. По принцип, тези ефекти са обратими и се срещат предимно при пациенти с нарушена бъбречна функция.
- *Антиацидни средства:* водят до намаляване бионаличността на ACE-инхибиторите.
- *Симпатикомиметици:* може да намалят антихипертензивните ефекти на ACE-инхибиторите; пациентът трябва да бъде внимателно проследяван за установяване наличието на желаните ефекти.
- *Алкохол:* усилва хипотензивния ефект.

*In vitro* проучванията върху метаболизма показват, че верапамил се метаболизира от цитохром P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. Верапамил е инхибитор на CYP3A4 ензимите. Наблюдавани са клинично значими взаимодействия с инхибиторите на CYP3A4, водещи до повишаване плазмените нива на верапамил, за разлика от индукторите на CYP3A4, които понижават плазмените нива на верапамил. Това налага проследяване на пациентите за появата на лекарствени взаимодействия. Примери за подобни взаимодействия са:

- Верапамил може да повиши плазмените концентрации на *карбамазепин, циклоспорин и теофилин*, което повишава риска от появата на токсичност на тези продукти.
- *Рифампицин, фенотонин и фенобарбитал* понижават плазмените концентрации на верапамил, докато циметидин може да повиши плазмените му концентрации.
- Верапамил може да повиши плазмените концентрации на *празозин*.
- *HMG-CoA редуктазни инхибитори:* наблюдавано е повишение на серумните концентрации на *симвастатин* (метаболизиран от CYP3A4), при едновременното му прилагане с верапамил. Установено е, че едновременното приложение на верапамил и високи дози симвастатин е свързано с повишен риск от появата на миопатия/рабдомиолиза. Това налага съответна промяна в дозата на симвастатин (и други метаболизирани от CYP3A4 статини, като аторвастатин и ловастатин).
- *Антидиабетни средства:* може да е необходима индивидуална промяна в дозата на антидиабетните средства или на Таrka, особено в началото на лечението, поради значително понижаване на кръвната глюкоза (вж. точка 4.4).
- *Ацетилсалицилова киселина (аспирин):* едновременното приложение с ацетилсалицилова киселина може да увеличи нежеланите ефекти на ацетилсалициловата киселина (повишен риск от кървене).

Установено е, че *сокът от грейпфрут* повишава плазмените нива на верапамил, който влиза в състава на Таrka. Ето защо, по време на лечението с Таrka не трябва да се приема сок от грейпфрут.

Установено е, че някои храни може да понижат скоростта, но не и степента на резорбция на верапамил. Ето защо се препоръчва приемът на Таrka да става най-малко половин час преди закуска (вж. точка 4.2).



#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

*Прилагането на ACE-инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър и е противопоказано по време на втория и третия триместър на бременността. Епидемиологичните доказателства по отношение на риска от тератогенност след експозицията с ACE-инхибитори по време на първия триместър не са убедителни, въпреки че не може да се изключи слабо повишение на риска. Освен в случаите, когато се прецени, че това лечение е необходимо, пациентите, планиращи бременност трябва бъдат насочени към алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с ACE-инхибиторите трябва да бъде спряно незабавно и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия*

*Известно е, че експозицията с ACE-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалиемия).*

*Ако е по време на втория триместър на бременността е имало експозиция на ACE инхибитори се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и състоянието на черепа на плода.*

*Новородени, чиито майки са приемали ACE-инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани за хипотония.*

Верапамил може да потисне контракциите в случай, че е прилаган в края на бременността. Имайки предвид фармакологичните му свойства не може да се изключи възможността за поява на брадикардия и хипотония у плода.

##### Кърмене

Не е известно дали трандолаприл се отделя в човешката кърма.

Верапамил се отделя в човешката кърма в малко количество.

Не се препоръчва приложението на Тагка по време на кърмене (вж. точка 4.4)

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

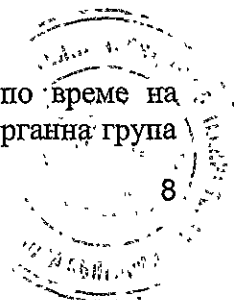
Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Липсата на данни не изключва вероятността за влияние върху способността за шофиране или работа с машини, поради възможността от появата за нежелани ефекти като замаяност и умора.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

~~Нежеланите лекарствени реакции при Тагка съответстват на тези при отделните съставки на продукта или съответния клас лекарствени продукти. Най-честите нежелани лекарствени реакции са кашлица, главоболие, запек, вертиго, замаяност и горещи вълни (вж. таблицата по-долу).~~

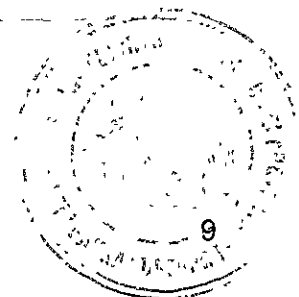
На таблицата по-долу са представени спонтанните или наблюдавани по време на клиничните проучвания нежелани събития. В рамките на всяка системно-органна група





реакциите са представени в зависимост от тяхната честота, като е използвана следната класификация: чести (>1/100, <1/10), не чести (>1/1 000, <1/100), редки (>1/10 000, <1/1 000), много редки (<1/10 000), вкл. отделни съобщения.

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	много	- левкопения
	редки	- панцитопения - тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	не чести	- неспецифични алергични реакции
	много	- повишение на имуноглобулините
	редки	- неспецифична свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	не чести	- хиперлипидемия
	редки	- анорексия
Психични нарушения	не чести	- сомнолентност
	много	- агресия
	редки	- тревожност
		- депресия
		- нервност
Нарушения на нервната система	чести	- замаяност
		- вертиго
	не чести	- тремор
		редки
	много	- нарушено равновесие
	редки	- безсъние
		- парастезии или хиперестезия
		- синкоп или остра циркулаторна недостатъчност със загуба на съзнанието
		- промени във вкуса
		- слабост
	много	- нарушено/замъглено зрение
	редки	
Сърдечни нарушения	нарушения/съдови	
	чести	- горещи вълни



**Системо-органна класификация****Честота  
не чести****Нежелани реакции**

- AV-блок I-ва степен
- палпитации

**много  
редки**

- агина пекторис
- предсърдно мъждене
- AV-блок, пълен
- AV-блок, неспецифичен
- брадикардия
- сърдечен арест
- церебрална хеморагия
- периферен оток
- неспецифичен оток
- зачервяване
- сърдечна недостатъчност
- епизоди на хипотония,  
включително ортостатична или  
промени в кръвното налягане (вж.  
също точка 4.4)
- тахикардия

**Респираторни, гръдни  
медиастинални нарушения****и****чести  
много  
редки**

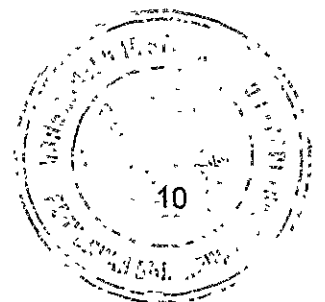
- кашлица
- астма
- бронхит
- диспнея
- запушване на синусите

**Стомашно-чревни нарушения****чести  
не чести**

- запек
- коремна болка
- диария
- неспецифични стомашно-чревни  
нарушения
- гадене

**много  
редки**

- сухота в устата/гърлото
- панкреатит
- повръщане



Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
Хепато-билиарни нарушения	много редки	- холестаза - хепатит - повишение на $\gamma$ GT - повишение на LDH - повишение на липазата - жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	не чести  редки  много редки	- оток на лицето - сърбеж - обрив - повишено потене - алоpecia - херпес симплекс - неспецифични кожни нарушения - ангионевротичен оток (вж. също точка 4.4) - еритема мултиформе - екзантема или дерматит - псориазис - уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	много редки	- артралгия - миалгия - миастения
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	не чести много редки	- полиурия - остра бъбречна недостатъчност (вж. също точка 4.4)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	много редки	- гинекомастия - импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести не чести много редки	- главоболие - гръдна болка - умора или астения
Изследвания	не чести редки	- отклонение в чернодробните функционални тестове - хипербилирубинемия



Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
	много редки	- повишение на алкалната фосфатаза - повишение на серумния калий - повишение на трансминазите

Представените по-долу нежелани реакции не са докладвани при приложението на Таrka, но са свързани с приема на ACE-инхибиторите:

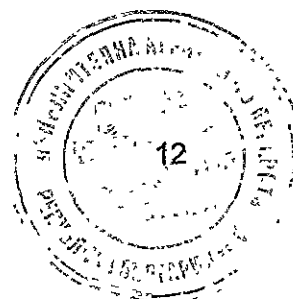
- *Нарушения на кръвта и лимфната система:* понижаване на хемоглобина и хематокрита и в отделни случаи агранулоцитоза. Изолирани случаи на хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6-PDH.
- *Психични нарушения:* рядко обърканост.
- *Нарушения на нервната система:* рядко нарушение на съня.
- *Нарушение на ухото и лабиринта:* рядко проблеми с равновесието, шум в ушите.
- *Сърдечни нарушения/съдови нарушения:* при приложението на ACE-инхибитори са наблюдавани отделни случаи на аритмия, инфаркт на миокарда и преходна исхемия, дължащи се на хипотония.
- *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:* рядко синусит, ринит, глосит и бронхоспазъм.
- *Стомашно-чревни нарушения:* рядко нарушения на храносмилането и отделни случаи на илеус.
- *Хепато-билиарни нарушения:* отделни случаи на холестатичен иктер.
- *Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* рядко алергични реакции и реакции на свръхчувствителност, като синдром на *Stevens-Johnson*, токсична епидермална некролиза. Тези реакции може да бъдат придружени с треска, миалгия, артралгия, еозинофилия и/или повишени титри на ANA.
- *Изследвания:* повишение на кръвната урея и плазмения креатинин, особено при наличието на бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и реноваскуларна хипотония. Тези промени са обратими след преустановяване на лечението.

Съобщавани са редки случаи на симптоматична или тежка хипотония в началото на лечението с ACE-инхибитори. Това се наблюдава особено при определени рискови групи, като пациенти със стимулирана ренин-ангиотензин-алдостерон система.

Представените по-долу нежелани реакции не са докладвани при приложението на Таrka, но са свързани с приема на фенилалкиламиновите блокери на калциевите канали.

- *Нарушения на нервната система:* в някои случаи са наблюдавани екстрапирамидни симптоми (болестта на Parkinson, хореоатетоза, дистоничен синдром). Клиничният опит показва, че тези симптоми преминават след преустановяване на лечението. Съобщавани са отделни случаи на влошаване на миастения гравис, синдрома на *Lambert-Eaton* и напреднали случаи на мускулна дистрофия *Duchenne*.

- *Стомашно-чревни нарушения:* в много редки случаи при продължително лечение е наблюдавана хиперплазия на венците, която е обратима след преустановяване на лечението.



- *Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* описани са случаи на синдрома на *Stevens-Johnson* и еритромегалия, както и изолирани случаи на алергични кожни реакции, като еритема.

- *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:* описани са случаи на хиперпролактинемия и галакторея.

Прекомерната хипотония при пациенти с ангина пекторис или мозъчно-съдова болест, лекувани с верапамил може да доведе до появата на инфаркт на миокарда или cerebro-васкуларен инцидент.

#### 4.9 Предозиране

Най-високата използвана в клиничните проучвания доза на трандолаприл е била 16 mg. Тази доза не е довела за признаци или симптоми на непоносимост.

При предозиране с Tarka, в резултат на съдържащия се в продукта верапамил е възможна появата на следните признаци и симптоми: хипотония, брадикардия, AV-блок, асистолия и отрицателен инотропен ефект. При предозиране са наблюдавани и случаи с фатален изход.

При предозиране с Tarka, в резултат на съдържащия се в продукта ACE-инхибитор, е възможна появата на следните признаци и симптоми: тежка хипотония, шок, ступор, брадикардия, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, замаяност, тревожност и кашлица.

#### *Лечение:*

При предозиране с Tarka е необходимо провеждането на цялостна промивка на червата. По-нататъшната резорбция на верапамил в стомашно-чревния тракт трябва да бъде предотвратена с помощта на стомашна промивка, приложението на абсорбент (активен въглен) и лаксатив.

Освен общоприетите мерки (поддържане на адекватен обем на циркулация с помощта на вливането на плазма или плазмени заместители) за предотвратяване на тежката хипотония (напр. шок), може да се предприеме и инотропно поддържащо лечение с допамин, добутамин или изопреналин.

Необходимо е провеждането на поддържащо лечение в случай на предозиране с Tarka. Лечението на предозирането с верапамил хидрохлорид включва парентералното приложение на калций, бета-симпатикомиметици и промивка на стомашно-чревния тракт. Поради възможността от забавена абсорбция на съдържащия се в Tarka верапамил с удължено освобождаване може да е необходимо проследяване и хоспитализиране на пациента до 48 часа след предозирането. Верапамил хидрохлорид не се отделя с помощта на хемодиализа.

В случай на предозиране с трандолаприл се препоръчва интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. При появата на хипотония, тялото на пациентът трябва да бъде поставено както в случай на шок. При възможност може да се обмисли инфузионното приложение на ангиотензин II и/или интравенозното приложение на катехоламини. В случай на скорошно предозиране е необходимо прилагането на общоприетите мерки за елиминиране на трандолаприл (напр. предизвикването на повръщане, осъществяването на стомашна промивка или приложението на абсорбент (активен въглен) и натриев сулфат). Не е известно дали трандолаприл (или неговия активен метаболит

трандолаприлат) може да се отстрани от организма с помощта на хемодиализа. В случай на резистентна на лечение брадикардия може да се постави и пейсмейкар. Необходимо е редовното проследяване на жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: верапамил, комбинации, АТС код: C08DA51

Тарка е фиксирана комбинация от понижаващия сърдечната честота калциев антагонист верапамил и АСЕ-инхибитора трандолаприл.

#### ***Верапамил***

Фармакологичното действие на верапамил се дължи на инхибиране навлизането на калциевите йони през бавните канали на клетъчната мембрана на гладкомускулните клетки на съдовете и на проводните и контрактилни клетки на сърцето.

Механизмът на действие на верапамил води до появата на следните ефекти:

#### ***Артериална вазодилатация***

Най-общо, верапамил понижава артериалното налягане, както при покой, така и при определено натоварване, чрез разширяване на периферните артериоли.

Понижението на периферната резистентност (следнатоварване) води до намаляване на необходимостта на миокарда от кислород и консумацията на енергия.

#### ***Намаляване на миокардния контрактилитет***

Отрицателният инотропен ефект на верапамил може да бъде компенсиран чрез намаляване на периферната съдова резистентност.

Не се наблюдава понижение на сърдечния индекс, освен при пациентите с предшестваща левокамерна дисфункция.

Верапамил не повлиява симпатиковата регулация на сърцето, тъй като не блокира бета-адренергичните рецептори. Ето защо, спастичният бронхит и подобни състояние не представляват противопоказания за приложението на верапамил.

#### ***Трандолаприл***

Трандолаприл потиска плазмената ренин-ангиотензин-алдостерон система (RAS). Ренин представлява ендогенен, синтезиран от бъбреците ензим, който преминава в кръвната циркулация, където осъществява превръщането на ангиотензиноген в ангиотензин I, който е един относително неактивен декапептид. След това, с помощта на ангиотензин конвертирация ензим (пептидилдипептидаза), ангиотензин I се превръща в ангиотензин II. Ангиотензин II е мощен вазоконстриктор, отговорен за артериалната вазоконстрикция и повишеното кръвно налягане наред със стимулирането на надбъбречната жлеза за секреция на алдостерон. Инхибирането на АСЕ води до понижаване на плазмения ангиотензин II, което от своя страна понижава вазопресорната активност и намалява секрецията на алдостерон. Въпреки че понижението на последния е малко, може да настъпи леко повишение на серумните концентрации на калий, наред със загубата на натрий и течности. Прекъсването на отрицателната обратна връзка между ангиотензин II и секрецията на ренин, води до едно повишение на плазмената ренинова активност.



Друга функция на конвертиращия ензим е разграждането на мощния вазодилатиращ кининов пептид брадикинин до неактивни метаболити. Ето защо, инхибирането на АСЕ води до повишаване активността на циркулиращата и локална каликреин-кинин система, което от своя страна подпомага периферната вазодилатация чрез активирането на простагландиновата система. Възможно е този механизъм да участва в хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите, както и да е отговорен за някои от нежеланите реакции. При пациенти с хепертония, приемът на АСЕ-инхибитори води до приблизително еднакво понижаване на кръвното налягане, както при легнало, така и при изправено положение на тялото, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота. Понижаването на периферната артериална резистентност не е свързано с промяна или повишаване на сърдечния дебит.

Наблюдавано е повишаване на кръвния ток през бъбреците, обикновено без промяна в скоростта на гломерулната филтрация. За постигането на оптимално понижаване на кръвното налягане при някои пациенти са необходими няколко седмици лечение. Антихипертензивните ефекти се запазват и при продължително лечение. Рязкото спиране на лечението не е свързано с бързо повишаване на кръвното налягане.

Началото на антихипертензивния ефект на трандолаприл се появява един час след приема на дозата и продължава най-малко 24 часа, като трандолаприл не повлиява циркадния ритъм на кръвното налягане.

### **Tarka**

Проучванията както при животни, така и при здрави доброволци не са показали фармакокинетични или RAS взаимодействия между верапамил и трандолаприл. Това показва, че наблюдаваната синергична активност на тези две активни вещества се дължи на тяхното допълващо се фармакодинамично действие.

Клиничните проучвания при Tarka са показали по-ефективно понижаване на повишеното кръвно налягане в сравнение със самостоятелното приложение на отделните активни вещества.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

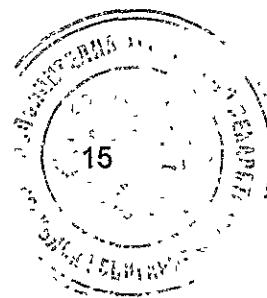
Таблетките Tarka представляват филмирани таблетки, съдържащи слой с удължено освобождаване на верапамил хидрохлорид и отделен слой, предназначен за незабавно освобождаване на трандолаприл.

### **Верапамил**

#### **Абсорбция:**

Около 90% от перорално приетата доза верапамил се резорбират. Средната бионаличност е ниска - 22%, поради екстензивното отделяне при първото преминаване през черния дроб, като са налице и големи вариации (10-35%). Средната бионаличност след многократно приложение може да се повиши до 30%.

~~Храната, особено богатата на мазнини, може да забави резорбцията на верапамил от таблетката, което води до по-високи стойности на  $t_{max}$  и по-ниски  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$ . За предотвратяване на потенциалното забавяне на резорбцията се препоръчва Tarka да се приема най-малко половин час преди закуска (вж. точка 4.2).~~



*Разпределение и биотрансформация:*

Средното време за постигане на максимална плазмена концентрация е 4 часа. Максималната плазмена концентрация на норверапамил се достига около 6 часа след приема на дозата. Стационарно (равновесно) състояние при многократно, веднъж дневно приложение на дозата се постига след 3-4 дни. Свързването на верапамил с плазмените протеини е около 90%.

*Елиминиране:*

Средният елиминационен полуживот при многократно приложение е 8 часа. Три до четири процента от приетата доза се екскретират чрез бъбреците в непроменен вид. Екскретирането на метаболитите се осъществява чрез урината (70%) и изпражненията (16%). Норверапамил е един от 12-те установени в урината метаболити, притежаващ 10-20% от фармакологичната активност на верапамил и представлява 6% от екскретираното лекарство. Стационарните плазмени концентрации на норверапамил и верапамил са подобни. Кинетиката на верапамил не се влияе от нарушението на бъбречната функция.

Бионаличността и елиминационният полуживот на верапамил са повишени при пациенти с чернодробна цироза. Въпреки това, кинетиката на верапамил остава непроменена при пациентите с компенсирано чернодробно нарушение. Бъбречната функция няма ефект върху елиминирането на верапамил.

**Трандолаприл**

*Абсорбция:*

След перорално приложение трандолаприл се абсорбира бързо. Степента на абсорбция е 40-60% и не зависи от приема на храна.

Максимална плазмена концентрация се достига за около 30 минути.

*Разпределение и биотрансформация:*

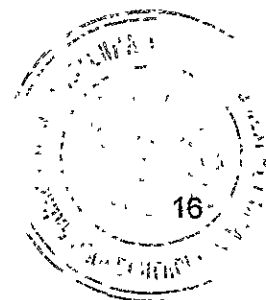
Трандолаприл напуска много бързо плазмата, като неговият полуживот е по-малък от един час.

Трандолаприл се хидролизира в плазмата до трандолаприлат, който е специфичен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитор). Количеството на образувания трандолаприлат не зависи от приема на храна.

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на трандолаприлат е 4-6 часа.

Свързването на трандолаприлат с плазмените протеини е над 80%. Трандолаприлат се свързва с голям афинитет към АСЕ, като този процес се осъществява по механизма на насищане. По-голяма част от циркулиращия трандолаприлат се свързва с албумина, по метода на ненасищане. Стационарно (равновесно) състояние при многократно, веднъж дневно приложение на дозата се постига след 3-4 дни, както при здрави доброволци, така и при по-млади или в напреднала възраст пациенти с хипертония.

Ефективният полуживот, определен при акумулиране е 16-24 часа.





#### *Елиминирание:*

10-15% от приетата доза трандолаприл се отделят като непроменен трандолаприлат с урината. След перорално приложение на радиоактивно белязан трандолаприл, една трета от радиоактивността се открива в урината и две трети в изпражненията.

Бъбречният клирънс на трандолаприлат показва линейна зависимост от креатининовия клирънс. Плазмената концентрация на трандолаприлат е значително по-висока при пациентите с креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min. Въпреки това, при многократно приложение при пациенти с хронична бъбречна дисфункция, равновесно състояние се постига също след четири дни, независимо от степента на нарушение на бъбречната функция.

Плазмената концентрация на трандолаприл може да бъде 10 пъти по-висока при пациентите с чернодробна цироза, в сравнение с тази при здрави доброволци. Плазмената концентрация и степента на бъбречна екскреция на трандолаприлат също са повишени при пациентите с цироза, макар и в по-малка степен.

Фармакокинетиката на трандолаприл(ат) не е променена при пациентите с компенсирано чернодробно нарушение.

#### *Tarka*

Поради липсата на известни кинетични взаимодействия между верапамил и трандолаприл или трандолаприлат, кинетичните характеристики на отделните активни вещества, може да бъдат отнесени и към комбинирания продукт.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Обичайни токсични ефекти при животни са наблюдавани само при приложението на дози, превишаващи в значителна степен максималните дози при човека, което прави пренебрежимо малка вероятността за наличието на проблеми по отношение на безопасността. Генотоксичните изследвания не показват наличието на специален риск при хора.

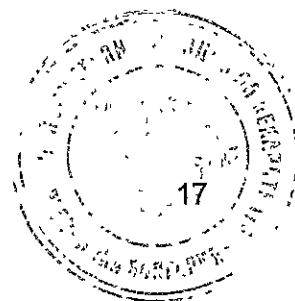
Проучванията при животни показват, че при АСЕ-инхибиторите е налице тенденция към появата на нежелан ефект върху късното развитие на плода, водещ до фетална смърт и вродени аномалии, особено в областта на черепа. Съобщавани са и случаи на фетотоксичност, изоставане в интраутеринното развитие и отворен *ductus arteriosus*. Смята се, че тези аномалии се дължат отчасти на фармакологичната активност на активните вещества и може да са свързани с причинения от АСЕ-инхибиторите олигохидрамнион. Аномалиите може да се дължат и на исхемия, в резултат на хипотонията у майката и понижението на фето-плацентарния кръвен ток и доставката на кислород/хранителни вещества за плода.

Няма данни за наличието на туморогенен потенциал, както от страна на трандолаприл, така и от верапамил.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ядро на таблетката  
Трандолаприлов слой:



Царевично нишесте  
Лактоза монохидрат  
Повидон  
Хипромелоза  
Натриев стеарил фумарат

Верапамилев слой:

Микрокристална целулоза  
Натриев алгинат  
Повидон  
Магнезиев стеарат

Състав на филмовото покритие

Хипромелоза  
Хипролоза  
Макрогол 400  
Макрогол 6000  
Талк  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Натриев докузат  
Титанов диоксид, Е 171  
Железен оксид, червен Е172  
Железен оксид, жълт Е172  
Железен оксид, черен Е172

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

**6.5 Данни за опаковката**

Таблетките са поставени в прозрачни, безцветни PVC/PVDC-алуминий блистери.  
Една опаковка съдържа 14, 28, 30, 50, 56, 98, 280 таблетки с изменено освобождаване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

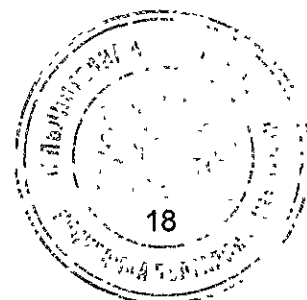
**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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  
Ноември 2008

