

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tarka 240 mg/4 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 240 mg verapamilklorida i 4 mg trandolapрила.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: svaka tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 110,37 mg laktoze hidrata i 37,3 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Crvenosmeđa, ovalna tableta duljine 18,6 – 19,0 mg, širine 9,3 – 9,6 mm i debljine 6,7 – 7,3 mm s oznakom «244» na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Esencijalna hipertenzija u odraslih bolesnika čiji je krvni tlak normaliziran pojedinačnim sastojcima lijeka u istom omjeru doza.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli: Uobičajena doza je jedna tableta jedanput na dan.

Može se preporučiti individualno titriranje svakim djelatnim sastojkom odvojeno. Kada bude klinički primjereno, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Posebne skupine bolesnika:

Pedijatrijska populacija

Tarka je kontraindicirana u djece i adolescenata (<18 godina) (vidjeti također dio 4.3).

Stariji bolesnici

Budući da je sistemska raspoloživost u starijih bolesnika s hipertenzijom veća nego li u mlađih, antihipertenzivni učinak u nekih starijih bolesnika može biti izraženiji (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Tarka je kontraindicirana pri teško oštećenoj funkciji bubrega (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Primjena Tarke se ne preporučuje u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre; Tarka je kontraindicirana u bolesnika s cirozom jetre uz ascites (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Tabletu treba uzeti ujutro prije, uz ili nakon doručka. Tablete se moraju progutati cijele.

4.3. Kontraindikacije

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na djelatne tvari, bilo koji drugi ACE inhibitor ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- angioneurotski edem u anamnezi, povezan s prethodnim liječenjem ACE inhibitora,
- hereditarni/idiopatski angioneurotski edem,
- kardiogeni šok,
- AV-blok drugog ili trećeg stupnja bez ugrađenog stimulatora srca,
- sinusatrijski blok,
- sindrom bolesnog sinusnog čvora u bolesnika bez ugrađenog stimulatora srca,
- zatajenje srca s reduciranom izbačajnom frakcijom manjom od 35% i/ili plućni okluzivni tlak iznad 20 mm Hg, (osim sekundarno na supraventrikularnu tahikardiju podložnu terapiji verapamilom),
- fibrilacija/undulacija atriya povezana s akcesornim putem provođenja (npr. Wolf-Parkinson-White sindrom, Lown-Ganong-Levinov sindrom). Kod ovih bolesnika postoji rizik od pojave ventrikularnih tahiaritmija uključujući ventrikularnu fibrilaciju kod primjene verapamila,
- teška bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina < 30 ml/min),
- dijaliza,
- ciroza jetre s ascitesom,
- stenoza aortalnog ili mitralnog zaliska, opstruktivska hipertrofična kardiomiopatija,
- primarni aldosteronizam,
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6),
- primjena u djece i adolescenata (<18 godina),
- primjena u bolesnika istodobno liječenih antagonistima β -adrenergičkih receptora intravenski (osim u jedinicama intenzivne njege)
- istodobna primjena Tarke s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- istodobna primjena s ivabradinom (vidjeti dio 4.5)
- istodobna primjena sa sakubitril/valsartanom. Liječenje trandolaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Akutni infarkt miokarda

Zbog sadržaja verapamila, primjenjujte s oprezom kod akutnog infarkta miokarda kompliciranog bradikardijom, izraženom hipotenzijom ili zatajivanjem lijeve klijetke.

Simptomatska hipotenzija

U određenim situacijama Tarka katkada može prouzrokovati simptomatsku hipotenziju. Rizik od hipotenzije povećan je u bolesnika sa stimuliranim sustavom renin-angiotenzin-aldosteron (npr. u bolesnika s deplecijom soli ili volumena zbog primjene diuretika, prehrane sa smanjenim sadržajem soli, dijalize, dehidracije, proljeva ili povraćanja; u bolesnika sa smanjenom funkcijom lijeve klijetke, te onih s renovaskularnom hipertenzijom).

U tih bolesnika mora se najprije ispraviti deplecija volumena ili soli, a terapiju po mogućnosti započeti u bolnici. Bolesnike u kojih se tijekom titracije doze javi hipotenzija mora se polegnuti, a može se pokazati potreba za povećanjem volumena davanjem tekućine peroralno, ili intravenskom infuzijom fiziološke otopine. Nakon učinkovitog ispravljanja krvnog volumena i tlaka, terapija Tarkom obično se može nastaviti.

Pozorno praćenje na početku terapije i tijekom prilagođavanja doze nužno je i u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti, u kojih bi pretjerano sniženje tlaka moglo za posljedicu imati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

Oštećena funkcija bubrega (vidjeti također dio 4.3)

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega potrebno je pratiti funkciju bubrega. U bolesnika s disfunkcijom bubrega Tarka može izazvati hiperkalijemiju. Moguće je akutno pogoršanje bubrežne funkcije (akutno zatajenje bubrega), osobito u bolesnika s od prethodno oštećenom funkcijom bubrega i u onih s kongestivnim zatajenjem srca. Verapamil se ne može ukloniti hemodijalizom.

Renovaskularna hipertenzija

Nedovoljno je iskustava s primjenom Tarke u sekundarnoj i osobito renovaskularnoj hipertenziji. Stoga se takvim bolesnicima ne smije davati Tarku, pogotovo zato što je u bolesnika s obostranom stenozom bubrežne arterije, odnosno jednostranom stenozom u onih s jednim funkcionalnim bubregom (npr. bolesnici s transplantiranim bubregom) povećan rizik od teške arterijske hipotenzije i insuficijencije bubrega, odnosno akutnog gubitka bubrežne funkcije.

Proteinurija

Moguća je proteinurija, pogotovo u bolesnika s postojećom oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju razmjerno visoke doze ACE inhibitora.

Bolesnici s dijabetesom

U bolesnika s dijabetesom, koji uzimaju peroralne antidijabetike ili inzulin, mora se pažljivo pratiti glikemiju tijekom prvog mjeseca terapije ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Teško oštećenje funkcije jetre

Budući da u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre nema dovoljno terapijskog iskustva, primjena Tarke se ne može preporučiti. Tarka je kontraindicirana u bolesnika s teškom cirozom jetre i ascitesom (vidjeti dio 4.3). Vrlo rijetko, uzimanje ACE inhibitora bilo je povezano s pojavom sindroma koji počinje kolestatskom žuticom ili hepatitisom, a potom napreduje do fulminantne nekroze, katkada i sa smrtnim ishodom. Mehanizam nastanka toga sindroma nije poznat. Ako se u bolesnika koji uzimaju Tarku javi žutica ili znatno porastu vrijednosti jetrenih enzima, Tarku se mora obustaviti i bolesnike medicinski nadzirati.

Preosjetljivost/ Angioneurotski edem

Rijetko, ACE inhibitori (npr. trandolapril) mogu prouzročiti angioneurotski edem, koji obuhvaća oticanje lica, udova, jezika, glotisa i/ili grkljana. Bolesnici u kojih se javi angioneurotski edem moraju odmah prekinuti terapiju trandolaprilom i mora ih se pratiti dok edem ne prođe.

Angioneurotski edem ograničen samo na lice obično prolazi spontano. Edem koji osim lica zahvati i glotis, može biti opasan za život zbog opasnosti od opstrukcije dišnog puta.

U bolesnika crne rase prijavljena je veća incidencija angioneurotskog edema pri uzimanju ACE inhibitora nego li u pripadnika ostalih rasa.

Javi li se angioneurotski edem koji zahvaća jezik, glotis i grkljan, bolesniku se mora odmah, uz ostale primjerene terapijske mjere, supkutano dati 0,3-0,5 ml otopine epinefrina (1:1000).

Nužan je oprez u bolesnika s idiopatskim angioneurotskim edemom u anamnezi, a Tarka je kontraindicirana ako se angioedem javio kao nuspojava pri uzimanju ACE inhibitora (vidjeti također dio 4.3).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitril/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze trandolaprila. Liječenje trandolaprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitril/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Intestinalni angioedem

Kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima također je zabilježen intestinalni angioedem. Ovo se mora uzeti u obzir kod bolesnika liječenih trandolaprilom kod kojih se javi abdominalna bol (s ili bez mučnine i povraćanja).

Neutropenija/agranulocitoza

Čini se da je rizik pojave neutropenije ovisan o dozi i vrsti lijeka, kao i o bolesnikovu kliničkom stanju. Rijetko se javlja u bolesnika bez komplikacija, a može se javiti u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom, pogotovo ako postoje i pridružene kolagenske vaskularne bolesti npr. sistemni lupus eritematosus ili sklerodermija ili ako se bolesnici liječe imunosupresivnim lijekovima. Neutropenija je reverzibilna nakon prestanka liječenja ACE inhibitorom.

Kašalj

Tijekom liječenja ACE inhibitorom može se pojaviti suhi, neproduktivni kašalj koji nestaje nakon prekida primjene lijeka.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, diabetesom mellitusom, hipoaldosteronizmom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagonist aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

hipoaldosteronizmom

Stariji bolesnici

Tarka je ispitivana u samo ograničenog broja starijih bolesnika s hipertenzijom. Farmakokinetički podaci pokazuju da je sistemska raspoloživost Tarke veća u starijih nego li u mlađih bolesnika s hipertenzijom. U nekih starijih bolesnika antihipertenzivni učinak može biti izraženiji nego li u ostalih. Preporučuje se provjera funkcije bubrega na početku terapije.

Kirurški bolesnici

U bolesnika, kojima je zbog većeg kirurškog zahvata nužna opća anestezija, ACE inhibitori mogu izazvati hipotenziju, koja se može ispraviti plazma ekspanderima.

Zatajenje srca

Zbog sadržaja verapamila, kod bolesnika sa zatajenjem srca s izbačajnom frakcijom većom od 35% prije početka liječenja verapamilom potrebna je kompenzacija prije početka uzimanja Tarke te je potrebno odgovarajuće liječenje tijekom uzimanja.

Srčani blok/AV blok 1. stupnja

Verapamil utječe na AV i SA čvor i povećava AV vrijeme provođenja. Primjenjujte s oprezom s obzirom da pojava atrioventrikularnog (AV) bloka drugog ili trećeg stupnja (kontraindikacija) ili unifascikularnog, bifascikularnog ili trifascikularnog bloka grane snopa zahtijeva prestanak uzimanja sljedećih doza verapamila i, ako je potrebno, započinjanje odgovarajućeg liječenja.

Bradikardija

Tarku se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s bradikardijom (vidjeti također dio 4.3).

Bolesti u kojima je poremećen neuromuskularni prijenos

Tarku se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s bolestima pri kojima je poremećen neuromuskularni prijenos (mijastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom, uznapredovala Duchenneova mišićna distrofija).

Desenzibilizacija

U bolesnika koji se podvrgavaju desenzibilizaciji na životinjske otrove i istodobno uzimaju ACE inhibitore moguće su anafilaktoidne reakcije (u nekim slučajevima i opasne za život).

Afereza LDL-a

Uočene su za život opasne anafilaktoidne reakcije kada su bolesnici, u kojih se obavljala afereza LDL-a, istodobno uzimali i ACE inhibitore.

Evaluacija bolesnika mora obuhvatiti i procjenu bubrežne funkcije prije početka terapije i tijekom terapije.

Provjeru krvnog tlaka radi procjene terapijskog odgovora na Tarku mora se uvijek raditi prije iduće doze lijeka.

Litij

Kombinacija litija i Tarke se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Digoksin

Ukoliko se verapamil primjenjuje istodobno s digoksinom, treba smanjiti dozu digoksina. Vidjeti dio 4.5.

Beta-blokatori

Intravenski beta blokatori ne smiju se primjenjivati istodobno s verapamilom.

Istodobna primjena verapamila i beta-blokatora može dovesti do potenciranja kardiovaskularnog učinka (npr. AV bloka višeg stupnja, bradikardije, zatajenja srca, izražene hipotenzije).

Kod bolesnika koji istodobno uzimaju timolol (beta-adrenergički blokator) u kapima za oči i oralni verapamilklorid zabilježena je asimptomatska bradikardija (36 otkucaja/minuta) s lutajućim atrijskim srčanim stimulatorom (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze („statini“)

Pri istodobnoj primjeni verapamila i visokih doza simvastatina zabilježen je povišen rizik od miopatije/rabdomiolize. Dozu simvastatina (i ostalih statina koji se metaboliziraju posredstvom CYP3A4, npr. atorvastatina i lovastatina) potrebno je primjereno prilagoditi. (vidjeti dio 4.5)

Trudnoća

Liječenje ACE inhibitorima se ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnim, kod bolesnica koje planiraju zatrudnjati terapiju se mora promijeniti u zamjenski antihipertenziv koji ima potvrđen sigurnosni profil za uporabu tijekom trudnoće. Kad se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti i ako je prikladno, započeti liječenje zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Dojenje

Primjena Tarke se ne preporučuje u dojilja (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 37,3 mg natrija po tableti, što odgovara 1,9 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s drugim lijekovima moguće su zbog farmakodinamičke ili farmakokinetičke interakcije, ili zbog kombinacije jedne i druge. U slučajevima kada su događaji povezani i s farmakokinetičkim i s farmakodinamičkim interakcijama, čitatelja se upućuje na odgovarajući dio.

Kombinacije koje su kontraindicirane

ACE inhibitori, blokatori receptora angiotenzina II ili aliskiren: Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Ivabradin

Istodobna primjena s ivabradinom je kontraindicirana zbog dodatnog učinka na smanjenje srčane frekvencije pored učinka ivabradina (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom (inhibitor neprilizina), mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Liječenje sakubitril/valsartanom se ne smije započeti unutar 36 sati od uzimanja posljednje doze trandolaprila. Liječenje trandolaprilom se ne smije započeti unutar 36 sati od uzimanja posljednje doze sakubitril/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Kombinacije koje se ne preporučuju

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij: Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih trandolaprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednost kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se trandolapril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija trandolaprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Dantrolen: Primjena verapamila istodobno s dantrolenom se ne preporučuje.

HIV antivirusni lijekovi: Zbog metaboličkog inhibitornog učinka nekih HIV antivirusnih lijekova, poput ritonavira, koncentracije verapamila u plazmi mogu porasti. Potreban je oprez ili se može smanjiti doza verapamila.

Litij: Bilo je prijava pojačanih ili oslabljenih učinaka neurotoksičnosti litija pri njegovoj istodobnoj primjeni s verapamilom. Istodobnom primjenom ACE inhibitora i litija može se smanjiti izlučivanje litija. Serumske razine litija moraju se učestalo kontrolirati.

Intravenski beta-blokatori: Ne smiju se primjenjivati tijekom liječenja Tarkom (vidjeti dio 4.3). Pri kombiniranoj primjeni verapamila i beta-blokatora moguć je jak poremećaj AV-provodljivosti, zbog čega se u nekim slučajevima može javiti teška bradikardija; moguća je i ozbiljna kardiodepresija.

Kolhicin je supstrat i za CYP3A i za transporter efluksa, P glikoprotein (P gp). Verapamil inhibira CYP3A i P gp. Kada se kolhicin i verapamil primjenjuju istodobno, inhibicija P gp-a i CYP3A s verapamilom može dovesti do povećanja izloženosti kolhicinu. Istodobna primjena se ne preporučuje.

Mjere opreza pri uporabi

Antihipertenzivi pojačavaju hipotenzivni učinak Tarke (vidjeti Farmakokinetičke interakcije s verapamilom).

Ostali direktno djelujući oralni antikoagulansi (DOAC): Očekuje se da će se sistemska bioraspoloživost DOAC-a, koji su supstrati za P-gp i/ ili se metaboliziraju pomoću CYP 3A4, povećati prilikom istodobne primjene verapamila. Podaci upućuju na moguće povećanje rizika od krvarenja, posebno u bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika. Dozu DOAC-a s verapamilom možda će trebati smanjiti (vidjeti oznaku za DOAC za uputu o doziranju).

Diuretici: U bolesnika koji uzimaju diuretike, osobito u onih s manjkom volumena i/ili soli, moguće je pretjerano sniženje krvnog tlaka nakon uvođenja ACE inhibitora. Mogućnost hipotenzivnih učinaka može se smanjiti obustavom diuretika, povećavanjem volumena ili unosa soli prije uvođenja ACE inhibitora, ili tako da liječenje počne manjim dozama. Daljnje povećanje doze mora se provoditi s oprezom.

Anestetici: Tarka može pojačati hipotenzivne učinke određenih anestetika.

Narkotici/antipsihotici: Moguća je posturalna hipotenzija.

Lijekovi za smirenje/antidepresivi: Kao i pri primjeni svih antihipertenziva, povećan je rizik od ortostatske hipotenzije kada se Tarka uzima s glavnim lijekovima za smirenje ili antidepresivima koji sadrže imipramin (vidjeti Farmakokinetičke interakcije s verapamilom).

Alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid: Pri njihovoj istodobnoj primjeni s ACE inhibitorima može se povećati rizik od leukopenije (vidjeti Farmakokinetičke interakcije s verapamilom).

Kardiodepresivi: Istodobna primjena verapamila i kardiodepresiva, tj. lijekova koji koče stvaranje i provođenje srčanih impulsa (npr. beta-adrenergički blokatori, antiaritmici, inhalacijski anestetici) može imati neželjene aditivne učinke (vidjeti Farmakokinetičke interakcije s verapamilom).

Kinidin: Pri istodobnoj primjeni kinidina i oralnog verapamila bolesnicima s hipertrofičnom (opstruktivnom) kardiomiopatijom javili su se hipotenzija i plućni edem u malom broju slučajeva (vidjeti Farmakokinetičke interakcije s verapamilom).

Digoksin i digitoksin: U zdravih ispitanika su pri istodobnoj primjeni digoksina i verapamila prijavljeni za digoksin 44% veći C_{max}, 53% veći C_{12h}, 44% veći C_{ss} i 50% veći AUC, što je zahtijevalo smanjenje doze digoksina i digitoksina. Pokazalo se i da verapamil smanjuje ukupni tjelesni klirens i ne-bubrežni klirens digitoksina za, redom, 27% i 29% (vidjeti u nastavku Farmakokinetičke interakcije s verapamilom i također dio 4.4).

Mišićni relaksatori: Može se pojačati učinak mišićnih relaksatora (npr. neuromuskularnih blokatora).

Kombinacije o kojima treba voditi računa

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID): Kao i kod svih antihipertenziva, NSAID-i (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu koja se primjenjuje u višim dozama kao protuupalni lijek, npr. za liječenje boli) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak trandolaprila. Mora se pomnije pratiti krvni tlak kod bolesnika liječenih trandolaprilom kod kojih se uvodi ili prekida liječenje NSAID-ovima. Opisano je, nadalje, da NSAID i ACE inhibitori imaju aditivni učinak na porast razine serumskog kalija, dok bubrežna funkcija može oslabiti. Ti su učinci u načelu reverzibilni i osobito se javljaju u bolesnika s ugroženom bubrežnom funkcijom.

NSAID-ovi, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu osim ako se acetilsalicilatna kiselina ne koristi u nižim dozama kao inhibitor agregacije trombocita, se moraju izbjegavati s ACE inhibitorima kod bolesnika sa zatajenjem srca. Istodobna primjena acetilsalicilatne kiseline s verapamilom može povećati profil nuspojava acetilsalicilatne kiseline (može povećati rizik od krvarenja).

Antacidi: smanjuju bioraspoloživost ACE inhibitora.

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora; bolesnike se mora pažljivo pratiti kako bi se potvrdilo da se postiže željeni učinak.

Alkohol pojačava hipotenzivni učinak Tarke.

Antidijabetici: U pojedinim se slučajevima može pokazati nužnim prilagoditi dozu antidijabetika ili dozu Tarke, napose na početku liječenja, zbog izrazitijeg sniženja razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Metformin: Istodobna primjena verapamila s metforminom može smanjiti djelotvornost metformina.

Zlato: Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica praćeno osjećajem užarenosti/vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) zabilježene su rijetko u bolesnika koji se istodobno liječe injekcijama zlata (natrijev aurotiomalat) i ACE inhibitorima.

Ciklosporin: Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin: Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima, mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja angioedema (vidjeti dio 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije s verapamilom

Ispitivanja metabolizma *in vitro* ukazuju da se verapamil metabolizira enzimima citokroma P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. Verapamil je poznati inhibitor enzima CYP3A4 i P-gp-a. Prijavljene su klinički značajne interakcije s inhibitorima CYP3A4, koje uzrokuju porast razine verapamila u plazmi, dok su lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A4 uzrokovali sniženje razine verapamila u plazmi. Stoga se bolesnike mora pratiti zbog moguće interakcije lijekova. Primjeri tih interakcija navedeni su u nastavku. Istodobna primjena verapamila i lijeka koji se primarno metabolizira CYP3A4 ili je P-gp supstrat može biti povezana s povećanjem koncentracije lijeka koje mogu povećati ili produžiti terapijske i štetne učinke pratećeg lijeka.

(a) Verapamil može povećati plazmatske koncentracije:

- **almotriptana, buspirona, karbamazepina, ciklosporina, digoksina, digitoksina, direktno djelujućih oralnih antikoagulanasa (npr. dabigatran, rivaroksaban), doksorubicina** (u bolesnika s rakom malih stanica pluća povećanje AUC 104%, C_{max} 61%), **everolimusa** (povećanje AUC 3,5 puta, povećanje C_{max} 2,3 puta, uz porast C_{trough} verapamila 2,3 puta - može biti potrebno praćenje koncentracije i prilagodba doze everolimusa), **glibenklamida, imipramina, metoprolola, midazolama, prazosina, propranolola, kinidina, sirolimusa** (povećanje AUC sirolimusa 2,2 puta, uz porast AUC 1,5 puta za S-verapamil - može biti potrebno praćenje koncentracije i prilagodba doze sirolimusa), **takrolimusa, terazosina i teofilina** i tako povećati rizik od toksičnosti tih spojeva; kada je prikladno, mora se razmotriti prilagođavanje doze ili dodatno praćenje plazmatskih koncentracija;

- **inhibitora HMG-CoA reduktaze**: prijavljena je povećana serumska izloženost simvastatinu (koji se metabolizira posredstvom CYP3A4) pri njegovoj istodobnoj primjeni s verapamilom; prijavljen je povećani rizik od miopatije/rabdomiolize pri istodobnoj primjeni verapamila i visokih doza simvastatina; dozu simvastatina (i ostalih statina koji se metaboliziraju posredstvom CYP3A4, npr. atorvastatina i lovastatina, za koji je moguće povišenje razine u serumu uz povišenje AUC i C_{max} verapamila 63%, odnosno 32%) mora se primjereno prilagoditi;

- **dabigatrana**: Očekuje se da će istodobna primjena verapamila i dabigatrana prouzročiti povećane koncentracije dabigatrana u plazmi. Potreban je oprez zbog rizika od krvarenja. U slučaju istodobne primjene dabigatraneteksilata (150 mg) i oralnog verapamila, C_{max} i AUC dabigatrana bili su povišeni, ali veličina te promjene se razlikuje ovisno o vremenu primjene i formulaciji verapamila. Izloženost dabigatranu bila je povećana uz primjenu verapamila s produljenim oslobađanjem u dozi od 240 mg (povećanje C_{max} za oko 90 % i AUC za oko 70 %). Preporučuje se pažljivo kliničko praćenje ako se verapamil kombinira s dabigatraneteksilatom i posebice u slučaju pojave krvarenja, osobito u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega.

(b) Koncentracije verapamila mogu povećati:

- **atorvastatin, cimetidin, klaritromicin, eritromicin i telitromicin**;

- pokazalo se da **grejpov sok** povisuje plazmatske razine verapamila, koji je sastojak Tarke; stoga se grejpov sok ne smije uzimati istodobno s Tarkom.

(c) Koncentracije verapamila mogu smanjiti:

- **fenobarbital, fenitoin, rifampicin, sulfipirazon i gospina trava**.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

**Primjena ACE inhibitora ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4).
Primjena ACE inhibitora kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).**

Epidemiološki dokazi o riziku od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne omogućavaju konačni zaključak; no mali se porast rizika ne može isključiti. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, kod bolesnika koje planiraju zatrudnjeti terapiju se mora promijeniti u zamjenski antihipertenziv koji ima potvrđen sigurnosni profil za uporabu tijekom trudnoće. Kad se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti i ako je prikladno, započeti liječenje zamjenskom terapijom.

Poznato je da izlaganje ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (oštećena bubrežna funkcija, oligohidroamnion, zaostajanje u okoštavanju lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). Ako je došlo do izlaganja ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje. U novorođenčadi čije su majke uzimale ACE inhibitore mora se pažljivo pratiti moguću pojavu hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.4).

Verapamil može inhibirati kontrakcije ako se uzima pri kraju trudnoće. Ne može se isključiti ni pojava fetalne bradikardije ni hipotenzije, imajući u vidu njegova farmakološka svojstva.

Dojenje

Verapamil se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Nema dostupnih podataka o primjeni trandolaprila za vrijeme dojenja.

Tarka se ne preporučuje za vrijeme dojenja te se u tom razdoblju daje prednost drugim lijekovima s bolje provjerenim profilima neškodljivosti, osobito tijekom dojenja novorođenčadi i prerano rođene dojenčadi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Tarka ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, Tarka može povisiti razine alkohola u krvi i usporiti njegovu eliminaciju. Stoga učinci alkohola mogu biti povećani.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave Tarke podudaraju se s onima za koje se zna da ih izazivaju sastojci ovog lijeka ili drugi lijekovi iz odgovarajućih skupina. Najčešće prijavljivane nuspojave su kašalj, glavobolja, konstipacija, vrtoglavica, omaglica i valovi vrućine (vidjeti tablicu niže).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja (uključujući fazu IV) i spontano nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici niže.

Nuspojave su prema učestalosti pojavljivanja razvrstane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			herpes simpleks	bronhitis	infekcija gornjih dišnih putova, faringitis, sinusitis*, rinitis*, glositis*, infekcija urinarnog trakta
Poremećaji krvi i limfnog sustava				leukopenija, pancitopenija, trombocitopenija	agranulocitoza, sniženi hemoglobin i hematokrit*, hemolitička anemija*
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost			

Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperlipidemija	anoreksija		povećani apetit, hiperkalijemija, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hiponatrijemija, hiperurikemija, giht, poremećaji enzima
Psihijatrijski poremećaji				agresija, anksioznost, depresija, nervoza, insomnija	stanje konfuzije*, poremećaj spavanja* halucinacije smanjen libido
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja	tremor, somnolencija	sinkopa	moždano krvarenje gubitak svijesti poremećaj ravnoteže, hiperestezija, parestezija, disgeuzija	tranzitorna ishemička ataka* migrena, cerebrovaskularni događaj, mioklonus, paraliza ¹ (tetrapareza) **, ekstrapiramidalni poremećaj** ²
Poremećaji oka				oštećenje vida, zamučeni vid	blefaritis, edem konjunktive, poremećaji oka
Poremećaji uha i labirinta	vertoglavica				tinitus
Srčani poremećaji	AV blok prvog stupnja	palpitacije		angina pektoris, atrijska fibrilacija, bradikardija, zastoj srca, zatajenje srca, tahikardija	infarkt miokarda, AV blok 2. i 3. stupnja, sinusna bradikardija, sinusni zastoj, asistola, aritmija, ventrikularna tahikardija, ishemija miokarda, poremećaj elektrokardiograma (EKG-a)
Krvožilni poremećaji	valovi vrućine, šok, crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija, ortostatska hipotenzija			fluktuacija krvnog tlaka	hipertenzija, angiopatija, periferni krvožilni poremećaj, varikozne vene
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj			astma, dispneja, kongestija sinusa	bronhospazam, upala i kongestija gornjih dišnih putova, produktivni kašalj, upala grla, bol u području usta i grla, epistaksa, respiratorni poremećaj

Poremećaji probavnog sustava	konstipacija	bolovi u abdomenu, proljev, probavni poremećaj, mučnina		suha usta, suho grlo, pankreatitis, povraćanje	dispepsija, ileus, hiperplazija gingive, abdominalna nelagoda, flatulencija, glositis, gastritis, hematemeza, intestinalni angioedem*
Poremećaji jetre i žuči		abnormalan nalaz pretraga jetrene funkcije	hiperbilirubinemija	kolestaza, hepatitis, žutica	kolestatska žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		edem lica, pruritus, osip, hiperhidroza	alopecija, kožni poremećaj	angioedem, erythema multiforme, dermatitis, psorijaza, urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, eritromelalgija**, purpura, ekcem, akne, suha koža
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				artralgija, mialgija, slabost mišića	bol u leđima, bol u ekstremitetima, bol u kostima, osteoartritis, grčevi u mišićima, miastenija gravis**
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		poliurija	azotemija	akutno zatajenje bubrega*	polakizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				ginekomastija, erektilna disfunkcija	galaktoreja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol u prsištu		umor, astenija, periferni edem, edem	vrućica, opće loše stanje, abnormalno osjećanje
Pretrage				povišena alkalna fosfataza u krvi, povišeni kalij u krvi, povišene transaminaze, povišeni imunoglobulini, povišena gama-glutamyltransferaza, povišena laktat-dehidrogenaza u krvi, povišena lipaza	povišene vrijednosti uree, kreatinina i prolaktina u krvi

* Nuspojave koje pripadaju klasi ACE inhibitora.

** Nuspojave još nisu zabilježene tijekom liječenja Tarkom, ali se općenito smatraju pripisivanima fenilalkilaminskim blokatorima kalcijevih kanala

¹ Zabilježen je jedan slučaj paralize (tetrapareze) u postmarketinškom praćenju, povezan s istodobnom primjenom verapamila i kolhicina. Uzrok je možda to što kolhicin prelazi krvno-moždanu barijeru kada verapamil inhibira CYP3A4 i P-gp. Vidjeti dio 4.5.

² U pojedinačnim su slučajevima zabilježeni su mijastenija gravis, mijastenijski sindrom (kao što je Lambert-Eatonov sindrom) i uznapredovali slučajevi Duchenneove mišićne distrofije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Najveća doza uporabljena u kliničkim istraživanjima iznosila je 16 mg trandolaprila. Ta doza nije izazvala znakove ni simptome nepodnošenja.

Pri predoziranju Tarkom mogući su sljedeći znakovi i simptomi izazvani verapamilom: hipotenzija, bradikardija do visokog stupnja AV-bloka i sinusnog zastoja, sindrom akutnog respiratornog distresa, hiperglikemija, stupor i metabolička acidoza. Bilo je smrtnih slučajeva koji su bili rezultat predoziranja.

Pri predoziranju Tarkom mogući su sljedeći znakovi i simptomi izazvani ACE inhibitorom: teška hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, poremećaj elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, omaglica, anksioznost i kašalj.

Liječenje

Nakon uzimanja prevelike doze tableta Tarke mora se razmotriti potpuno ispiranje crijeva. Dalju apsorpciju verapamila prisutnog u gastrointestinalnom sustavu mora se spriječiti ispiranjem želuca te primjenom adsorbensa (aktivni ugljen) i laksativa.

Osim općih mjera (održavanje primjerenog volumena krvi davanjem plazme ili njenih nadomjestaka) za ublažavanje teške hipotenzije (npr. šoka) može se dati i inotropna potpora dopaminom, dobutaminom ili izoprenalinom.

Liječenje predoziranja Tarkom mora biti suportivno. Liječenje predoziranja verapamilkloridom obuhvaća parenteralnu primjenu kalcija, beta-adrenergičku stimulaciju i ispiranje gastrointestinalnog sustava. Zbog mogućnosti odgođene apsorpcije verapamila, kao sastojka Tarke s produženim oslobađanjem, može se pokazati potreba da se bolesnik zadrži pod nadzorom u bolnici do 48 sati. Verapamilklorid ne može se ukloniti hemodijalizom.

Preporučeno liječenje predoziranja trandolaprilom sastoji se od intravenske infuzije fiziološke otopine. Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako je dostupno, može se razmotriti i davanje infuzije angiotenzina II i/ili intravenska primjena kateholamina. Ako je lijek uzet nedavno, treba poduzeti mjere za uklanjanje trandolaprila (npr. emeza, ispiranje želuca, primjena adsorbensa i natrijeva sulfata). Nije poznato može li se trandolapril (ili njegov djelatni metabolit trandolaprilat) ukloniti hemodijalizom. Pri bradikardiji koja ne reagira na liječenje, indicirana je ugradnja stimulatora srca. Mora se često provjeravati vitalne znakove, elektrolite u serumu i serumske koncentracije kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: verapamil, kombinacije, ATK oznaka: C08DA51

Tarka je fiksna kombinacija kalcijevog antagonista verapamila koji usporava puls i ACE inhibitora trandolaprila.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Verapamil

Farmakološko djelovanje verapamila ostvaruje se inhibicijom ulaska kalcijevih iona kroz spore kanale stanične membrane glatkih mišićnih stanica u krvnim žilama i vodljivih i kontraktilnih stanica u srcu.

Svojim djelovanjem verapamil ostvaruje niže navedene učinke:

1. Dilatacija arterija

Šireći periferne arteriole, *verapamil* općenito snižava arterijski tlak i u mirovanju i pri određenom stupnju tjelesne aktivnosti. Tim smanjenjem ukupnog perifernog otpora (tlačnog opterećenja srca - afterload) smanjuje se potreba miokarda za kisikom i potrošnjom energije.

2. Smanjenje kontraktilnosti miokarda

Negativna inotropna aktivnost verapamila može se kompenzirati smanjenjem ukupnog perifernog otpora. Srčani se indeks neće smanjiti, osim u bolesnika s od ranije prisutnom disfunkcijom lijeve klijetke.

Verapamil ne ometa simpatičku regulaciju srca jer ne blokira beta-adrenergičke receptore.

Stoga spastični bronhitis i slična stanja nisu kontraindikacija za primjenu verapamila.

Trandolapril

Trandolapril suprimira sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) u plazmi. Renin je endogeni enzim koji se sintetizira u bubrezima i koji se oslobađa u krvni optok gdje katalizira pretvorbu angiotenzinogena u angiotenzin I, razmjerno inaktivni dekaeptid. Potom konvertaza angiotenzina, peptidildipeptidaza, pretvara angiotenzin I u angiotenzin II. Angiotenzin II je snažan vazokonstriktor odgovoran za vazokonstrikciju arterija i porast krvnoga tlaka, kao i za stimulaciju izlučivanja aldosterona iz nadbubrežne žlijezde. Inhibicijom ACE smanjuje se razina angiotenzina II u plazmi, zbog čega slabi i vazopresijska aktivnost te se smanjuje i izlučivanje aldosterona. Premda je ovo potonje smanjenje slabo, moguć je blag porast koncentracija serumskog kalija, praćen gubitkom natrija i tekućine. Prekidanjem negativne povratne sprege angiotenzina II na lučenje renina, raste aktivnost renina u plazmi.

Konvertaza djeluje i tako što razgrađuje bradikinin, snažan vazodilatacijski kininski peptid i pretvara ga u inaktivne metabolite. Stoga inhibicijom ACE raste aktivnost sustava kalikrein-kinin i lokalno i u krvnom optoku, što doprinosi vazodilataciji aktivacijom prostaglandinskog sustava. Moguće je da taj mehanizam doprinosi hipotenzijskim učincima inhibitora ACE i da je odgovoran i za neke nuspojave. U bolesnika s hipertenzijom, koji uzimaju inhibitore ACE, otprilike se u jednakom stupnju smanjuje i krvni tlak u ležećem i u uspravnom položaju, a da pritom nema kompenzacijskog porasta pulsa. Periferni se otpor smanjuje bez promjene minutnog volumena, ili uz njegov porast.

Raste protok krvi kroz bubrege, no brzina glomerularne filtracije je obično nepromijenjena. Za postizanje optimalnog sniženja krvnog tlaka u nekih je bolesnika potrebno i nekoliko tjedana terapije.

Antihipertenzijski se učinak održava pri dugotrajnoj terapiji. Nagli prekid terapije nije bio povezan s naglim porastom krvnog tlaka.

Antihipertenzijski učinak trandolaprila vidljiv je jedan sat nakon primjene s maksimalnim učinkom koji se postiže između 8 i 12 sati, a djelovanje traje najmanje 24 sata, pri čemu trandolapril ne utječe na cirkadijalne promjene krvnoga tlaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Tarka

Istraživanja, ni u životinja ni u zdravih dobrovoljaca, nisu pokazala farmakokinetičku interakciju ili interakciju sa sustavom renin-angiotenzin-aldosteron, između verapamila i trandolaprila. Stoga uočeni

sinergizam između verapamila i trandolaprila mora biti rezultat njihova komplementarnog farmakodinamičkog djelovanja.

U kliničkim se istraživanjima Tarka pokazala djelotvornijom u snižavanju povišenoga krvnog tlaka od jednog ili drugog sastojka samog.

Dodatna ispitivanja u hipertenzivnih bolesnika:

Učinci zabilježeni u hipertenzivnih bolesnika s koronarnom bolesti srca:

U randomiziranom, otvorenom INVEST ispitivanju (eng. INternational VErapamil SR/trandolapril STudy) sa slijepim krajnjim ishodom procjenjivani su ishodi mortaliteta i morbiditeta liječenja verapamilom produljenog oslobađanja u odnosu na atenolol u 22 576 bolesnika, dobi od 50 godina i starijih, s poznatom hipertenzijom i koronarnom bolesti srca. Ispitanicima u obje skupine je doza mogla biti titrirana do maksimalne podnošljive i/ili su mogli dobiti antihipertenziv koji nije bio predmet ispitivanja. Trandolapril je preporučan za sve bolesnike s bubrežnom insuficijencijom, dijabetesom ili zatajenjem srca bez obzira na skupinu ispitanika. Srednje vrijeme praćenja bilo je 2,7 godina. Strategija liječenja verapamilom bila je ekvivalentna liječenju atenololom u prevenciji smrtnosti svih uzroka, infarkta miokarda ili moždanog udara u bolesnika s hipertenzijom ili koronarnom bolesti srca. Dvogodišnja kontrola krvnog tlaka bila je slična među skupinama. Više od 80% bolesnika je trebalo 2 ili više lijekova za postizanje ciljnih vrijednosti krvnog tlaka. Trandolapril je u skupini liječenoj verapamilom primijenjen u 63% bolesnika, odnosno 52% u skupini koja je dobivala atenolol. Više od 70% ukupnog broja ispitanika u INVEST ispitivanju postiglo je ciljni krvni tlak <140/90 mm Hg. Ta je vrijednost bila postavljena niže za visokorizične bolesnike, kao one s dijabetesom ili bubrežnom bolesti. Sveukupno, prijavljene nuspojave bile su minimalne i slične po učestalosti između skupina.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Tablete Tarke su obložene filmom i imaju sloj za produženo oslobađanje verapamilklorida te poseban sloj za trenutno oslobađanje trandolaprila.

Tarka

Budući da nema poznatih kinetičkih interakcija između verapamila i trandolaprila ili trandolaprilata, pokazatelji kinetike svake pojedine djelatne tvari primjenjivi su i na lijek koji sadrži njihovu kombinaciju.

Verapamil

Verapamilklorid je racemična smjesa jednakih dijelova R- i S-enantiomera. Verapamil se opsežno metabolizira. Norverapamil je jedan od 12 identificiranih metabolita u urinu, odgovoran je za 10-20% farmakološke aktivnosti verapamila, te čini 6% izlučenog lijeka. Koncentracije norverapamila i verapamila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su slične. Stanje dinamičke ravnoteže nakon višestrukog doziranja jednom dnevno postignuto je nakon tri do četiri dana.

Apsorpcija

Više od 90% verapamila se brzo apsorbira iz tankog crijeva nakon oralne primjene. Srednja sistemska raspoloživost nepromijenjenog spoja nakon jednokratne doze verapamila s trenutnim oslobađanjem je 22%, a 33% nakon jednokratne doze verapamila s produljenim oslobađanjem, zbog značajnog metabolizma tijekom prvog prolaska kroz jetru. Bioraspoloživost je otprilike dva puta veća nakon ponovljene primjene. Vršne koncentracije verapamila u plazmi postižu se jedan do dva sata nakon primjene verapamila s trenutnim oslobađanjem, te četiri do pet sati nakon primjene verapamila s produljenim oslobađanjem.

Vršna koncentracija norverapamila u plazmi je postignuta otprilike jedan sat nakon primjene verapamila s trenutnim oslobađanjem, te pet sati nakon primjene verapamila s produljenim oslobađanjem. Hrana nema nikakvog utjecaja na bioraspoloživost verapamila.

Distribucija

Verapamil se opsežno distribuira u tkiva, a volumen distribucije je u rasponu od 1,8-6,8 l/kg u zdravih osoba. Oko 90% verapamila veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Verapamil se opsežno metabolizira. In vitro metabolička ispitivanja upućuju na to da se verapamil metabolizira citokromom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C18. U zdravih muškaraca, oralno primijenjeni verapamilklorid podliježe opsežnom metabolizmu u jetri s identificiranih 12 metabolita, od kojih je većina u tragovima. Većina metabolita je identificirana kao različiti N- i O-dealkilirani produkti verapamila. Od tih metabolita, samo norverapamil ima značajniji farmakološki učinak (oko 20% od ishodišnog lijeka), koji su primijećeni u ispitivanju na psima.

Eliminacija

Nakon primjene intravenske infuzije verapamil se eliminira bieksponecijalno s brzom ranom distribucijskom fazom (poluvijek eliminacije oko četiri minute) i sporijom terminalnom eliminacijskom fazom (poluvijek eliminacije dva do pet sati). Nakon oralne primjene poluvijek eliminacije je tri do sedam sati. Oko 50% doze eliminira se bubregom u roku od 24 sata, 70% u roku od pet dana. Do 16% doze izlučuje se stolicom. Otprilike 3 do 4% bubregom izlučenog lijeka eliminira se u nepromijenjenom obliku. Ukupni klirens verapamila je skoro jednak protoku krvi kroz jetru, otprilike 1 l/h/kg (raspon 0,7-1,3 l/h/kg).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Dostupne su ograničene farmakokinetičke informacije za pedijatrijsku populaciju. Nakon intravenske primjene srednji poluvijek eliminacije verapamila je bio 9,17 sati, a srednji klirens 30 l/h, dok je kodu odrasle osobe od 70 kg oko 70 l/h. Nakon oralne primjene stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi nešto je niže u pedijatrijske populacije u odnosu na odrasle.

Stariji bolesnici

Starenje može imati učinka na farmakokinetiku verapamila u hipertenzivnih bolesnika. Poluvrijeme eliminacije može biti produljeno u starijih. Antihipertenzivni učinak verapamila nije povezan s dobi.

Oštećenje bubrežne funkcije

Oštećenje funkcije bubrega ne utječe na farmakokinetiku verapamila, što je pokazano usporednim ispitivanjima u bolesnika sa zatajenjem bubrega zadnjeg stupnja i ispitanika sa zdravim bubrezima. Verapamil i norverapamil se ne uklanjaju značajno hemodijalizom.

Oštećenje jetrene funkcije

Poluvijek eliminacije verapamila je produljen u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog nižeg oralnog klirensa i većeg volumena distribucije.

Trandolapril

Apsorpcija

Peroralno primijenjeni trandolapril brzo se apsorbira. Apsorbira ga se 40-60% i apsorpcija ne ovisi o hrani.

Vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi iznosi 30 minuta.

Trandolapril vrlo brzo nestaje iz plazme i njegovo poluvrijeme u plazmi manje je od jednoga sata.

Distribucija i biotransformacija

Trandolapril se u plazmi hidrolizira esterazama pa nastaje trandolaprilat, specifični inhibitor konvertaze angiotenzina (ACE). Količina nastalog trandolaprilata ne ovisi o uzimanju hrane.

Medijan vršne vrijednosti koncentracije trandolaprilata u plazmi postiže se nakon 3 do 8 sati.

Više od 80% trandolaprilata veže se na proteine plazme. Trandolaprilat se s visokim afinitetom veže za ACE i taj se proces može zasititi. Većina trandolaprilata u krvnom optoku veže se na albumin procesom koji se ne može zasititi.

Nakon višekratne primjene jedanput na dan stanje dinamičke ravnoteže trandolaprilata postiže se u prosjeku za četiri dana i kod zdravih dobrovoljaca i kod mlađih, odnosno starijih hipertenzivnih bolesnika. Efektivno vrijeme polovičnog izlučivanja trandolaprilata kreće se između 16 i 24 sata. Ovisno o dozi, završna faza polovičnog izlučivanja iznosi 47 – 98 sati. Ta završna faza vjerojatno odražava kinetiku vezivanja/disocijacije kompleksa trandolaprilat-ACE.

Eliminacija

10-15% primijenjene doze trandolaprilata izlučuje se u urin kao nepromijenjeni trandolaprilat. Nakon primjene radioaktivno obilježenog lijeka u mokraći ispitanika pronađeno je 33% radioaktivnosti, a u fecesu 66%. Bubrežni klirens trandolaprilata pokazuje linearnu korelaciju s klirensom kreatinina.

Oštećenje funkcije bubrega

Koncentracija trandolaprilata u plazmi značajno je viša u bolesnika čiji je klirens kreatinina ≤ 30 ml/min. Nakon višekratne primjene u bolesnika s kroničnom disfunkcijom bubrega stanje dinamičke ravnoteže se također postiže za četiri dana, neovisno o stupnju oštećenosti bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s cirozom jetre koncentracija trandolaprilata u plazmi može biti 10 puta veća od one u zdravim dobrovoljaca. U tih bolesnika veća je i plazmatska koncentracija trandolaprilata i pojačano je njegovo izlučivanje putem bubrega, premda u manjem opsegu.

U bolesnika s kompenziranom disfunkcijom jetre kinetika trandolapril(ata) se ne mijenja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opći toksični učinci uočeni su u životinja tek pri izlaganju toliko većem od izloženosti pri maksimalnim dozama u ljudi, da je svaki razlog za zabrinutost zbog sigurnosti u čovjeka zanemariv. Testovi genotoksičnosti ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Istraživanja u životinja pokazala su da su inhibitori ACE skloni izazivati nuspojave u kasnijim stadijima fetalnog razvoja, uzrokujući smrt fetusa i kongenitalne abnormalnosti, osobito kongenitalne abnormalnosti lubanje. Uočena je i fetotoksičnost, zaostajanje intrauterinog rasta, te otvoreni duktus arteriozus. Drži se da su te abnormalnosti djelomice posljedica farmakološke aktivnosti ovih djelatnih sastojaka, a mogu biti povezane s oligohidramnionom izazvanim inhibitorom ACE. Abnormalnosti mogu djelomice biti i posljedica ishemije izazvane materinskom hipotenzijom i smanjenim fetoplacentnim protokom krvi i dopremom kisika/hranjivih tvari fetusu.

Nema dokaza o tumorigeničnosti ni trandolaprila ni verapamila.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari jezgre tablete

Pomoćne tvari u sloju tablete s verapamilom:

celuloza, mikrokristalična
natrijev alginat
povidon
magnezijev stearat

Pomoćne tvari u sloju tablete s trandolaprilom:

kukuruzni škrob
laktoza hidrat
povidon
hipromeloza
natrijev stearilfumarat

Pomoćne tvari film ovojnice

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
makrogol 400
makrogol 6000
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev dokuzat
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirno, bezbojno PVC/PVDC//Al blister pakiranje.

28 tableta s prilagođenim oslobađanjem.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-738517235

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. rujna 2007.
Datum posljednje obnove: 27. studenoga 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

6. ožujka 2023.