

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tarka 180 mg/2 mg tablety
Tarka 240 mg/2 mg tablety
Tarka 240 mg/4 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tarka 180 mg/2 mg tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg verapamiliumchloridu a 2 mg trandolaprilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

107 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

28 mg sodíka v jednej filmom obalenej tablete.

Tarka 240 mg/2 mg tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 240 mg verapamiliumchloridu a 2 mg trandolaprilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

107 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

37,3 mg sodíka v jednej filmom obalenej tablete.

Tarka 240 mg/4 mg tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 240 mg verapamiliumchloridu a 4 mg trandolaprilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

110,37 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

37,3 mg sodíka v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Tarka 180 mg/2 mg tablety: oválne filmom obalené tablety ružovej farby označené na jednej strane „182“.

Tarka 240 mg/2 mg tablety: oválne filmom obalené tablety okrovej farby označené na jednej strane „242“.

Tarka 240 mg/4 mg tablety: oválne filmom obalené tablety okrovej farby označené na jednej strane „244“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Esenciálna hypertenzia u pacientov, ktorých krvný tlak sa normalizoval individuálnymi liečivami v rovnakom pomere dávok alebo u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný užívaním trandolaprilu alebo verapamilu v monoterapii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Dávkovanie

Dospelí

Obvyklá dávka je 1 filmom obalená tableta jedenkrát denne.

Odporúča sa individuálne nastavenie dávok jednotlivých liečiv. Ak je to klinicky vhodné, môže sa zväžiť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu.

Osobitné populácie pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tarky u detí a mladistvých nebola zatiaľ stanovená. Užívanie Tarky u tejto skupiny pacientov je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Tarka sa sledovala iba u obmedzeného počtu starších pacientov s hypertenziou.

Systémová dostupnosť Tarky je u starších pacientov s hypertenziou vyššia v porovnaní s mladšími pacientmi, a preto môže dôjsť u niektorých starších pacientov k výraznejšiemu poklesu tlaku krvi (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Tarka je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Používanie Tarky sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Tarka je kontraindikovaná u pacientov s cirhózou pečene s ascitom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Spôsob podávania

Filmom obalená tableta Tarky sa má prehltnúť vcelku a zapíť vodou, najlepšie po raňajkách.

4.3 Kontraindikácie

Kontraindikácie Tarky:

- Známa precitlivosť na trandolapril alebo iný ACE inhibítor a/alebo na verapamil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1.
- Použitie u detí a mladistvých do 18 rokov.
- Súbežná liečba intravenóznymi antagonistami β -adrenoreceptorov (s výnimkou jednotky intenzívnej starostlivosti).

Kontraindikácie Tarky, súvisiace s liečivom verapamiliumchlorid:

- Kardiogénny šok.
- Druhý alebo tretí stupeň atrioventrikulárnej blokády (okrem pacientov s kardiostimulátorom).
- Sick sinus syndróm (syndróm chorého sínusu; okrem pacientov s kardiostimulátorom).
- Zlyhávanie srdca s ejekčnou frakciou pod 35 % a/alebo stredným tlakom v pľúcnej artérii nad 20 mmHg.
- Atriálna fibrilácia/flutter v spojení s akcesórnou dráhou (napr. Wolff-Parkinson-Whiteov syndróm, Lown-Ganong-Levinov syndróm). U týchto pacientov je pri súbežnom podávaní verapamilu riziko vzniku ventrikulárnej tachyarytmie, vrátane ventrikulárnej fibrilácie.
- Kombinácia s ivabradínom (pozri časť 4.5).

Kontraindikácie Tarky, súvisiace s liečivom trandolapril:

- Angioneurotický edém v anamnéze v súvislosti s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom.
- Dedičný/idiopatický angioneurotický edém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4. a 4.6).

- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- Dialýza.
- Cirhóza pečene s ascitom.
- Nedávny infarkt myokardu s komplikáciami.
- Sinoatriálna blokáda.
- Kongestívne srdcové zlyhanie.
- Aortálna alebo mitrálna stenóza, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia.
- Primárny aldosteronizmus.
- Súbežné používanie Tarky s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitriľom/valsartanom. Liečba Tarkou sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriľu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia a opatrenia, súvisiace s liečivom trandolapril

Angioneurotický edém

ACE inhibítory (také ako trandolapril) môžu zriedkavo vyvolať angioneurotický edém, ktorý zahŕňa opuch tváre, končatín, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu. Pacienti s angioneurotickým edémom musia okamžite prerušiť liečbu trandolaprilom a musia byť monitorovaní až do ustúpenia edému.

Lokalizovaný angioneurotický edém tváre obvykle ustúpi spontánne. Edém postihujúci nielen tvár, ale aj hlasivky môže byť životu nebezpečný kvôli riziku obštrukcie dýchacích ciest.

U pacientov čiernej rasy, liečených ACE inhibítormi, bol v porovnaní s ostatnými pacientmi zaznamenaný vyšší výskyt angioedému.

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitriľom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriľom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky trandolaprilu. Liečba trandolaprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriľu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotriľom, inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotriľom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

Angioneurotický edém postihujúci jazyk, hlasivky alebo hrtan vyžaduje okamžité subkutánne podanie 0,3 ml až 0,5 ml roztoku adrenalínu (1:1000) spolu s inými vhodnými terapeutickými opatreniami.

Pacientom s idiopatickým angioneurotickým edémom v anamnéze sa musí venovať zvýšená pozornosť. Tarka je kontraindikovaná u pacientov, u ktorých bol angioneurotický edém nežiaducou reakciou na ACE inhibítor (pozri časť 4.3).

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi sa hlásil aj výskyt intestinálneho angioedému. Na toto je treba myslieť u pacientov s bolesťami brucha (s nevoľnosťou alebo vracaním či bez nich), užívajúcich trandolapril.

Pacienti s renovaskulárnou hypertenziou

ACE inhibítory sa môžu podávať až do vykonania kuratívnej liečby alebo v prípade, kedy takáto liečba nie je potrebná. Riziko ťažkej arteriálnej hypotenzie a renálnej insuficiencie je zvýšené v prípade, ak sú ACE inhibítormi liečení pacienti s predchádzajúcou unilaterálnou alebo bilaterálnou

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/00145-Z1A

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2021/02207-Z1A

stenózou renálnej artérie. Toto riziko môžu ešte zvyšovať diuretiká. Zlyhávanie renálnej funkcie sa môže vyskytnúť aj pri malých zmenách hodnôt sérového kreatinínu, dokonca aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov sa má liečba začať v nemocnici pod dôkladným lekárskeym dohľadom nízkymi dávkami lieku s opatrnou úpravou dávky. Liečba diuretikami sa musí ukončiť a renálne funkcie a hladinu draslíka v sére je potrebné monitorovať najmä počas prvých týždňov liečby.

Porucha funkcie obličiek (pozri tiež časť 4.3)

Pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má monitorovať funkcia obličiek.

U pacientov s renálnou dysfunkciou môže Tarka vyvolať hyperkaliémiu. Akútne zhoršenie funkcie obličiek (akútne renálne zlyhanie) môže nastať najmä u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek alebo kongestívnym srdcovým zlyhaním. Nie sú dostatočné skúsenosti s užívaním Tarky pri sekundárnej hypertenzii a najmä pri renálnej vaskulárnej hypertenzii. Preto sa týmto pacientom Tarka nemá podávať, pretože najmä pacienti s obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo pacienti s jednostrannou stenózou renálnej artérie a jednou funkčnou obličkou (napr. pacienti s transplantovanou obličkou) sú ohrození akútnou stratou obličkovej funkcie.

Proteinúria

K proteinúrii môže dôjsť hlavne u pacientov s existujúcou poruchou funkcie obličiek alebo pri relatívne vysokých dávkach ACE inhibítorov.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hladiny draslíka v sére

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Kašeľ

Počas liečby ACE inhibítormi sa môže vyskytnúť suchý a neproduktívny kašeľ, ktorý po prerušení liečby vymizne.

Gravidita

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračujúca liečba ACE inhibítorom nevyhnutná, pacientky plánujúce otehotnieť je potrebné prestaviť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa diagnostikuje gravidita, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktácia

Použitie kombinácie trandolapril/verapamil sa u dojčiacich žien neodporúča (pozri časť 4.6).

Symptomatická hypotenzia

Za určitých okolností môže Tarka príležitostne vyvolať symptomatickú hypotenziu. Toto riziko je zvýšené u pacientov so stimulovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS; napr. deplécia krvného objemu a soli následkom užívania diuretík, diéty s nízkym obsahom sodíka, dialýzy, dehydratácie, hnačky alebo vracania; znížená činnosť ľavej komory, renovaskulárna hypertenzia).

U týchto pacientov je potrebné najprv upraviť depléciu krvného objemu alebo soli a liečbu začať prednostne počas hospitalizácie. Pacientov, u ktorých dôjde počas nastavovania dávky k hypotenzii, treba uložiť do vodorovnej polohy a na zvýšenie objemu môže byť vhodné perorálne požitie tekutín alebo intravenózne podanie fyziologického roztoku. Liečba Tarkou môže obvykle pokračovať, len čo sa upraví krvný objem a tlak.

Pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých nadmerný pokles krvného tlaku môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnú mozgovú príhodu, je potrebné starostlivo sledovať na začiatku liečby a tiež pri úprave dávkovania.

Neutropénia/agranulocytóza

Zdá sa, že riziko neutropénie súvisí s typom a dávkou ACE inhibítora a závisí od klinického stavu pacienta. U pacientov bez komplikácií sa vyskytuje zriedkavo, ale môže sa vyskytnúť u pacientov s niektorým stupňom renálneho poškodenia, obzvlášť ak je sprevádzané vaskulárnou kolagenózou, napr. systémovým lupusom erythematosus, sklerodermiou a liečbou imunosupresívami. Po prerušení terapie ACE inhibítormi je reverzibilná.

Ťažká porucha funkcie pečene

Pretože nie sú dostatočné skúsenosti s liečbou u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, použitie Tarky sa neodporúča. Tarka je kontraindikovaná u pacientov s cirhózou pečene s ascitom (pozri časť 4.3). Veľmi zriedkavo liečba ACE inhibítormi súvisela so syndrómom, ktorý sa začína cholestatickou žltáčkou alebo hepatitídou a progreduje do fulminantnej nekrózy, niekedy s fatálnym koncom. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacientom užívajúcim trandolapril/verapamil, u ktorých vznikne žltáčka alebo dôjde k významnému zvýšeniu hodnôt pečeneňových enzýmov, sa liečba trandolaprilom/verapamilom musí vysadiť a vyžadujú si lekárske dohľad.

Pacienti podrobujúci sa chirurgickému zákroku

U pacientov, ktorí sa podrobujú väčšiemu chirurgickému zákroku vyžadujúcemu celkovú anestéziu, môžu ACE inhibítory vyvolať hypotenziu, ktorá sa môže upraviť expandérmi plazmy.

Desenzibilizácia

U pacientov liečených ACE inhibítormi a súčasne desenzibilizáciou proti zvieracím jedom sa môžu vyvinúť anafylaktické reakcie (v niektorých prípadoch život ohrozujúce).

LDL aferéza

U pacientov s LDL aferézou, ktorí súbežne užívali ACE inhibítory, sa zaznamenali život ohrozujúce anafylaktické reakcie.

Vyšetrenie týchto pacientov pred začatím a počas liečby má zahŕňať hodnotenie renálnej funkcie. Pred podaním ďalšej dávky sa má vždy skontrolovať krvný tlak, aby sa vyhodnotila terapeutická odpoveď na Tarku.

Osobitné upozornenia a opatrenia, súvisiace s liečivom verapamil

Akútny infarkt myokardu

Kvôli obsahu verapamilu sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s akútnym infarktom myokardu komplikovaným bradykardiou, významnou hypotenziou alebo dysfunkciou ľavej komory.

Srdcová blokáda/prvý stupeň AV blokády/bradykardia/asystólia

Verapamil ovplyvňuje AV a SA uzly a predlžuje AV prevodový čas. U pacientov s prvým stupňom atrioventrikulárnej blokády sa má Tarka používať s opatrnosťou (pozri časť 4.3). Výskyt 2. alebo 3. stupňa AV blokády (kontraindikácia) alebo unifascikulárnej, bifascikulárnej alebo trifascikulárnej blokády si vyžaduje prerušenie podávania verapamilu a v prípade potreby začatie vhodnej liečby.

Verapamiliumchlorid ovplyvňuje AV a SA uzly a v zriedkavých prípadoch môže vyvolať vznik 2. alebo 3. stupňa AV blokády, bradykardiu a v krajných prípadoch až asystóliu. Ich výskyt je viac pravdepodobný u pacientov so syndrómom chorého sínusu (ochorenie SA uzla), ktorý je častejší u starších pacientov.

Asystólia u iných pacientov ako tých so syndrómom chorého sínusu má zvyčajne krátke trvanie (niekoľko sekúnd alebo menej) so spontánnym návratom k AV-nodálnemu alebo normálnemu sínusovému rytmu. Ak nenastane rýchly návrat k normálnemu srdcovému rytmu, je potrebné okamžite začať s vhodnou liečbou. Pozri časť 4.8.

Betablokátory

Vzájomná potenciácia kardiovaskulárnych účinkov (AV blokáda vyššieho stupňa, vyšší stupeň spomalenia srdcového rytmu, vyvolanie srdcového zlyhania a potenciácia hypotenzie). U pacientov súbežne používajúcich očné kvapky s obsahom timololu (beta-adrenergny blokátor) a verapamiliumchlorid perorálne bola pozorovaná asymptomatická bradykardia (36 tepov/min) s putujúcim predsieňovým zdrojom vzruchov (pacemakerom).

Digoxín

V prípade súbežného podávania verapamilu s digoxínom je potrebné redukovať dávku digoxínu. Pozri časť 4.5.

Zlyhávanie srdca

Kvôli obsahu verapamilu majú byť pacienti so zlyhávaním srdca s ejekčnou frakciou vyššou ako 35 % pred začiatkom liečby Tarkou kompenzovaní a adekvátne liečení počas celej liečby Tarkou.

Hypotenzia

U niektorých pacientov, ktorí užívajú diuretiká, a to najmä v prípade, ak ich začali užívať len nedávno, sa môže po pridaní trandolaprilu do liečby vyskytnúť výrazný pokles krvného tlaku.

Inhibítory HMG-CoA reductázy (statíny) – pozri časť 4.5.

Ochorenia ovplyvňujúce neuromuskulárny prenos

Tarka sa má používať s opatnosťou u pacientov s chorobami postihujúcimi neuromuskulárny prenos (myasténia gravis, Lambertov-Eatonov syndróm, pokročilá Duchenneova muskulárna dystrofia).

Ostatné

Pacienti s diabetom

U pacientov s diabetom liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa musí v priebehu prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom starostlivo sledovať kontrola glykémie (pozri časť 4.5).

Hyperkaliémia

Hyperkaliémia môže nastať počas liečby ACE inhibítorom, najmä pri renálnej nedostatočnosti a/alebo srdcovom zlyhaní. Výživové doplnky obsahujúce draslík alebo diuretiká šetriace draslík sa všeobecne neodporúčajú, nakoľko môžu viesť k značnému zvýšeniu hladín draslíka v plazme. Ak je súbežné užívanie vyššie uvedených liekov potrebné, odporúča sa časté monitorovanie draslíka v sére.

Poruchy vedenia

U pacientov s prvým stupňom atrioventrikulárnej blokády sa má Tarka používať s opatnosťou (pozri časť 4.3).

Bradykardia

U pacientov s bradykardiou sa má Tarka používať s opatnosťou (pozri časť 4.3).

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tarka 180 mg/2 mg tablety

Tento liek obsahuje 28 mg sodíka v jednej tablete, čo zodpovedá 1,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tarka 240 mg/2 mg tablety a Tarka 240 mg/4 mg tablety

Tento liek obsahuje 37,3 mg sodíka v jednej tablete, čo zodpovedá 1,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Lítium

Kombinácia lítia s trandolaprilom/verapamilom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Starší pacienti

Tarka sa študovala iba na obmedzenom počte starších pacientov s hypertenziou. Farmakokinetické údaje ukazujú, že systémová dostupnosť Tarky je vyššia u starších ako u mladších pacientov s hypertenziou. U niektorých starších pacientov môže dôjsť k výraznejšiemu vplyvu na pokles krvného tlaku ako u iných pacientov. Odporúča sa vyhodnotenie renálnej funkcie na začiatku liečby.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s inými liečivami môžu byť dôsledkom farmakodynamickej alebo farmakokinetickej interakcie alebo ich kombinácie. V prípadoch, kedy ide o dôsledok spôsobený tak farmakodynamickými ako aj farmakokinetickými interakciami, sa uvádza krížový odkaz na príslušnú časť.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Neodporúčaná kombinácia

NEP inhibítory

Súbežné používanie trandolaprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu (NEP) a ACE môže zvýšiť riziko vzniku angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr, ako uplynie 36 hodín od užitia poslednej dávky trandolaprilu. Liečba trandolaprilom sa nesmie začať skôr, ako uplynie 36 hodín od užitia poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4). Súbežné používanie iných inhibítorov NEP (napr. racekadotril) a trandolaprilu môže tiež zvýšiť riziko vzniku angioedému (pozri časť 4.4).

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených trandolaprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní trandolaprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie trandolaprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

Dantrolén

Súbežné užívanie verapamilu a dantrolénu sa neodporúča.

Lítium

Zaznamenalo sa zvýšenie aj zníženie účinkov lítia užívaného súbežne s verapamilom. Súbežné podávanie s ACE inhibítormi môže viesť k zníženému vylučovaniu lítia. Hladina lítia v sére sa má často kontrolovať (pozri časť 4.4).

Intravenózne betablokátory

Počas liečby Tarkou sa nemajú podávať (pozri časť 4.3). Kombináciou verapamilu s betablokátormi môže dôjsť k ťažkej poruche AV vodivosti, ktorá v niektorých prípadoch môže viesť k závažnej bradykardii: môže dôjsť aj k ťažkej kardiodepresii.

Kolchicín

Kolchicín je substrátom CYP3A aj efluxného transportéru, P-glykoproteínu (P-gp). Je známe, že verapamil inhibuje CYP3A a P-gp. Pri súbežnom podávaní verapamilu a kolchicínu môže inhibícia P-gp a/alebo CYP3A verapamilom viesť k zvýšenej expozícii kolchicínu. Súbežné podávanie sa neodporúča.

Opatrnosť pri používaní

Antihypertenzíva

Zvýšenie hypotenzného účinku Tarky (pozri Farmakokinetické interakcie verapamilu).

Diuretiká

U pacientov užívajúcich diuretiká, najmä ak majú depléciu krvného objemu a/alebo soli, môže po začatí liečby ACE inhibítormi dôjsť k výraznému poklesu krvného tlaku. Možnosť vzniku hypotenzie je možné znížiť prerušením podávania diuretik, zvýšením krvného objemu alebo príjmu soli pred liečbou a začatím liečby nízkymi dávkami. Následné zvýšenie dávky sa má vykonať s opatrnosťou.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Kombinácia s blokátormi receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenom

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Anestetiká

Tarka môže zvýšiť hypotenzný účinok niektorých anestetík.

Narkotiká/psychofarmaká

Môže sa vyskytnúť posturálna hypotenzia.

Trankvilizéry/antidepresíva

Rovnako ako u všetkých antihypertenzív, aj u Tarky je zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie, ak sa kombinuje s neuroleptikami alebo antidepresívami obsahujúcimi imipramín (pozri Farmakokinetické interakcie verapamilu).

Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokainamid

Súbežné podávanie s ACE inhibítormi môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie.

Kardiodepresíva

Súbežné používanie verapamilu a kardiodepresív, t. j. liekov inhibujúcich generovanie srdcových impulzov a vodivosť (napr. beta-adrenergne blokátory, antiarytmiká, inhalačné anestetiká) môže vyvolať aditívne nežiaduce účinky (pozri Farmakokinetické interakcie verapamilu).

Chinidín

Súbežné užívanie chinidínu a perorálneho verapamilu u pacientov s hypertrofickou (obštrukčnou) kardiomyopatiou viedlo v malom počte prípadov k hypotenzii a pulmonálnemu edému (pozri Farmakokinetické interakcie verapamilu).

Digoxín a digitoxín

Súbežné užívanie digoxínu a verapamilu viedlo k 50 až 75% zvýšeniu koncentrácie digoxínu v plazme, vyžadujúcemu zníženie dávok digoxínu a digitoxínu. Zistilo sa, že verapamil znižuje celkový telový klírens o 27 % a extrarenálny klírens o 29 % (pozri Farmakokinetické interakcie verapamilu).

Iné priame perorálne antikoagulanty (direct oral anticoagulants - DOAC)

Súbežné podávanie verapamilu a DOAC, ktoré sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp) a/alebo metabolizované enzýmom CYP3A4, môže byť spojené so zvýšením systémovej biologickej dostupnosti DOAC. Niektoré údaje naznačujú možné zvýšené riziko krvácania, najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi. Dávku DOAC s verapamilom môže byť potrebné znížiť (pokyny pre dávkovanie, pozri SPC pre DOAC).

Myorelaxanciá

Môže sa zvýšiť účinok myorelaxancií (napr. neuromuskulárnych blokátorov).

HIV antivírusové látky

Vzhľadom na potenciál niektorých HIV antivírusových látok (napr. ritonavir) inhibovať metabolizmus, môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácií verapamilu v plazme. Je potrebná zvýšená opatrnosť alebo sa môže znížiť dávka verapamilu.

Zlato

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane trandolaprilu a injekčne podávaným zlatom (nátrium aurotiomalát) sa v zriedkavých prípadoch vyskytli nitritoidné reakcie (prejavujúce sa ako sčervenanie tváre, nevoľnosť, vracanie a hypotenzia).

Je potrebné brať do úvahy

Nesteroidové protizápalové lieky(NSAID)

Rovnako ako všetky antihypertenzíva NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej používanej vo vyšších dávkach ako protizápalové liečivo, napr. na úľavu od bolesti) môžu znižovať antihypertenzné účinky trandolaprilu. Monitorovanie krvného tlaku má byť častejšie v prípadoch, kedy sa akékoľvek NSAID k liečbe trandolaprilom pridajú alebo sa pri liečbe trandolaprilom vysadia. Okrem toho sa zaznamenalo, že NSAID a ACE inhibítory vykazujú aditívny účinok na hladinu draslíka v sére, čím sa môže zhoršovať funkcia obličiek. Tieto účinky sú v podstate reverzibilné a vyskytujú sa prevažne u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Použitiu NSAID, vrátane kyseliny acetylsalicylovej, pokiaľ sa nejedná o jej použitie v nižších dávkach ako inhibítora agregácie krvných doštičiek, je potrebné sa vyhnúť u pacientov so srdcovým zlyhávaním liečených ACE inhibítormi. Súbežným používaním kyseliny acetylsalicylovej s verapamilom sa môže zhoršovať profil nežiaducich účinkov kyseliny acetylsalicylovej (môže sa zvýšiť riziko krvácania).

Antacidá

Môžu spôsobiť zníženie biologickej dostupnosti ACE inhibítorov.

Sympatomimetiká

Môžu znížiť antihypertenzné účinky ACE inhibítorov, pacient sa má starostlivo monitorovať, aby sa potvrdilo, že sa uňho dosahuje požadovaný účinok.

Alkohol

Zvyšuje hypotenzný účinok Tarky.

Antidiabetiká

V ojedinelých prípadoch môže byť potrebná úprava dávky antidiabetík alebo Tarky, najmä na začiatku liečby, kvôli zvýšenému poklesu hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Metformín: Súbežné podávanie verapamilu s metformínom môže znížiť účinnosť metformínu.

mTOR inhibítory (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti na súbežnej liečbe mTOR inhibítormi môžu mať vyššie riziko angioedému (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie s verapamilom

Metabolické štúdie *in vitro* naznačujú, že verapamil je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. Je známe, že verapamil je inhibítorom enzýmov CYP3A4 a glykoproteínu-P (Pgp). Klinicky významné interakcie boli hlásené u inhibítorov CYP3A4, ktoré spôsobujú zvýšenie hladín verapamilu v plazme, zatiaľ čo induktory CYP3A4 spôsobili zníženie hladín verapamilu v plazme, preto je potrebné monitorovať pacientov na liekové interakcie. Súbežné podávanie verapamilu a liečiva, ktoré je primárne metabolizované enzýmom CYP3A4 alebo je substrátom P-glykoproteínu (P-gp), môže byť spojené so zvýšením koncentrácií liečiv, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť terapeutický efekt aj nežiaduce účinky súbežne používaného liečiva. Príkladmi takýchto interakcií sú:

Verapamil môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu:

- almotriptanu, buspironu, karbamazepínu, cyklosporínu, digoxínu, digitoxínu, priamych perorálnych antikoagulancií (napr. dabigatran, rivarixaban), doxorubicínu, everolimu, glyburidu (glibenklamidu), imipramínu, metoprololu, midazolamu, prazosínu, propranololu, chinidínu, sirolimu, takrolimu, terazosínu a teofylínu, čím sa zvyšuje riziko toxicity týchto látok. V prípade potreby sa má zvážiť úprava dávok alebo ďalšie sledovanie plazmatických koncentrácií.
- inhibítorov HMG Co-A reductázy: pri súbežnom podávaní s verapamilom bolo hlásené zvýšenie sérovej expozície simvastatínu (metabolizovanému CYP3A4). Bolo hlásené, že súbežné podávanie verapamilu a vysokých dávok simvastatínu zvyšovalo riziko myopatie/rabdomyolýzy. Dávka simvastatínu (a iných statínov metabolizovaných CYP3A4, ako je atorvastatín a lovastatín) sa má primerane upraviť;
- dabigatránu: predpokladá sa, že súbežné podávanie verapamilu s dabigatránom vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií dabigatránu. Kvôli riziku krvácania je potrebné postupovať opatrne. Keď sa dabigatránetexilát (150 mg) podával súbežne s perorálnou formou verapamilu, C_{max} a AUC dabigatránu sa zvýšili, no rozsah tejto zmeny sa líšil v závislosti od času podania a liekovej formy verapamilu. Expozícia dabigatránu sa zvýšila pri podávaní verapamilu s predĺženým uvoľňovaním v dávke 240 mg (C_{max} zvýšená približne o 90 % a AUC približne o 70 %).
Pri súbežnom podávaní dabigatránetexilátu a verapamilu sa vyžaduje podrobné klinické sledovanie, a najmä v prípade výskytu krvácania, predovšetkým u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek.
Pri súbežnom používaní s tabletami verapamilu sa odporúča zvážiť zníženie dávky dabigatranu (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre dabigatran);
- ivabradínu: súbežné používanie s ivabradínom je kontraindikované z dôvodu potenciácie bradykardického účinku verapamilu ivabradínom (pozri časť 4.3).

Koncentrácie verapamilu môžu byť zvýšené:

- atorvastatínom, cimetidínom, klaritromycínom, erytromycínom a telitromycínom
- zistilo sa, že grapefruitová šťava zvyšuje plazmatickú hladinu verapamilu, ktorý je súčasťou Tarky.

Koncentrácie verapamilu môžu byť znížené:

- fenobarbitalom, fenytoínom, rifampicínom, sulfinpyrazónom a ľubovníkom bodkovaným.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie ACE inhibítorov je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý; mierne zvýšenie rizika sa však nemôže vylúčiť. Pokiaľ nie je pokračovanie v terapii ACE inhibítormi nevyhnutné, má sa u pacientok, ktoré plánujú otehotnieť, zmeniť antihypertenzná liečba tak, aby bol jej bezpečnostný profil vhodný pre užívanie u tehotných žien. Po stanovení gravidity sa má okamžite ukončiť liečba ACE inhibítormi a pokiaľ je to vhodné, je treba začať s alternatívnou liečbou.

Expozícia liečbe ACE inhibítormi počas druhého a tretieho trimestra môže zapríčiniť humánnu fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhávanie funkcie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). Pozri časť 5.3. Pokiaľ došlo k expozícii trandolaprilu v druhom trimestri gravidity a neskôr, odporúča sa ultrasonografická kontrola renálnej funkcie a lebky. Deti matiek, ktoré užívali ACE inhibítory sa majú starostlivo sledovať pre možný výskyt hypotenzie (pozri tiež časti 4.3. a 4.4).

Verapamil používaný na konci gravidity môže potláčať kontrakcie. Vzhľadom na farmakologické vlastnosti nemožno vylúčiť ani bradykardiu plodu a hypotenziu.

Dojčenie

Verapamil sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa užívania trandolaprilu počas dojčenia. Tarka sa preto neodporúča a počas dojčenia je vhodnejšia alternatívna liečba s overeným bezpečnostným profilom, a to najmä pri dojčení novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V závislosti od individuálnych vlastností pacienta môže liek ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, čo platí najmä na začiatku liečby.

Tarka môže zvýšiť hladinu alkoholu v krvi a spomaliť jeho elimináciu. Z tohto dôvodu môže byť účinok alkoholu zvýšený.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky Tarky sa zhodujú s už známymi nežiaducimi účinkami oboch zložiek lieku alebo príslušných liekových skupín. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami sú zhoršenie kašľa, bolesť hlavy, zápcha, závraty a návaly tepla (pozri nižšie uvedenú tabuľku).

Spontánne hlásené nežiaduce účinky alebo nežiaduce účinky zaznamenané v klinických skúškaniach sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke. V rámci každej triedy orgánového systému sú nežiaduce účinky zoradené podľa frekvencie výskytu nasledovne: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($> 1/10\ 000$), nie známe (z dostupných údajov nemožno odhadnúť ich výskyt).

MedDRA Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Infekcie a nákazy</i>			Herpes simplex	Bronchitída	Infekcia horných dýchacích ciest Faryngitída

					Sinuitída* Rinitída* Glositída* Infekcia močových ciest
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>				Leukopénia Pancytopenia Trombocytopenia	Agranulocytóza Pokles hemoglobínu Pokles hematokritu Hemolytická anémia*
<i>Poruchy imunitného systému</i>		Hypersenzitivita			
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		Hyperlipidémia	Anorexia		Zvýšená chuť do jedla Hyperkaliémia Hypercholesterol- émia Hyperglykémia Hyponatriémia Hyperurikémia Dna Enzymová abnormalita
<i>Psychické poruchy</i>				Agresia Úzkosť Depresia Nervozita	Nespavosť Porucha spánku* Halucinácie Znížené libido Zmätenosť*
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závrat Bolesť hlavy	Tremor Ospalosť	Synkopa	Cerebrálna hemorágia Strata vedomia Nespavosť Porucha rovnováhy Hyperestézia Parestézia Dysgeúzia	Tranzitórny ischemický atak* Cerebrovaskulárna príhoda Myoklonus Migréna Extrapyramídové poruchy Paralýza (tetraparéza)
<i>Poruchy oka</i>				Zhoršené videnie Rozmazané videnie	Blefaritída Opuch spojoviek Porucha oka
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Vertigo				Tinnitus
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	A-V blokáda prvého stupňa	Palpitácie		Angína pectoris Bradykardia Tachykardia Atriálna fibrilácia Zlyhávanie srdca Zastavenie srdca	Infarkt myokardu Atrioventrikulárny blok druhého a tretieho stupňa Sínusová bradykardia Zastavenie sínusového uzla Asystólia Arytmia Ventrikulárna tachykardia

					Ischémia myokardu Abnormálne EKG
<i>Poruchy ciev</i>	Hypotenzia Ortostatická hypotenzia Šok Návaly horúčavy Sčervenanie tváre (flush)			Kolísanie krvného tlaku	Hypertenzia Angiopatia Periférna vaskulárna porucha Varixy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Kašeľ			Astma Dyspnoe Zvýšené prekrvenie prinosových dutín	Bronchospazmus Zápal horných dýchacích ciest Zvýšené prekrvenie horných dýchacích ciest Produktívny kašeľ Faryngitída Orofaryngeálna bolesť Epistaxa Poruchy dýchacej sústavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Zápcha	Nevoľnosť Hnačka Bolesť brucha Gastrointestinálna porucha		Vracanie Suchosť v krku Suchosť v ústach Pankreatitída	Abdominálny dyskomfort Dyspepsia Gastritída Flatulencia Gingiválna hyperplázia Hemateméza Ileus Intestinálny angioedém*
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		Abnormálne funkčné pečeňové testy	Hyperbilirubinémia	Hepatitída Žltáčka Cholestáza	Cholestatická žltáčka*
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Vyrážka Pruritus Opuch tváre Hyperhidróza	Alopécia Kožné poruchy	Angioedém Multiformný erytém Psoriáza Dermatitída Žihľavka	Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza Purpura Ekzém Akné Suchá koža
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				Artralgia Myalgia Svalová slabosť	Bolesť chrbta Bolesť končatín Bolesť kostí Osteoartritída Svalové spazmy
<i>Poruchy obličiek</i>		Polyúria	Azotémia	Akútne zlyhanie	Polakizúria

<i>a močových ciest</i>				obličiek*	
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				Erektálna dysfunkcia Gynekomastia	Galaktorea
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		Bolesť na hrudníku		Edém Periférny edém Asténia Únava	Horúčka Neobvyklé pocity Nevoľnosť
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				Zvýšenie hodnôt transamináz Zvýšená hodnota alkalickej fosfatázy Zvýšené hodnoty laktátdehydrogenázy Zvýšená hodnota lipázy Zvýšenie hladiny draslíka v krvi Zvýšené hladiny imunoglobulínov Zvýšené hodnoty gamma-glutamyltransferázy	Zvýšené hodnoty kreatinínu v krvi Zvýšené hodnoty urey v krvi Zvýšené hodnoty prolaktínu v krvi

*Vzťahuje sa na nežiaduce účinky skupiny ACE inhibítorov

Po začatí liečby ACE inhibítormi sa príležitostne vyskytla symptomatická alebo ťažká hypotenzia. K tomuto dochádza najmä v určitých rizikových skupinách, napr. u pacientov so stimulovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón.

Hypotenzia u pacientov s angínou pectoris alebo cerebrovaskulárnym ochorením liečených verapamilom môže viesť k infarktu myokardu alebo k mozgovej príhode.

Po uvedení na trh sa vyskytlo ojedinelé hlásenie paralýzy (tetraparézy) spojené so súbežným užívaním verapamilu a kolchicínu. Mohlo byť spôsobené prechodom kolchicínu hematoencefalickou bariérou z dôvodu inhibície CYP3A4 a P-gp verapamilom. Súbežné užívanie verapamilu a kolchicínu sa neodporúča.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Najvyššia dávka pri klinickom skúšaní bola 16 mg trandolaprilu. Táto dávka nevykazovala žiadne znaky alebo príznaky neznášanlivosti. Pri predávkovaní Tarkou sa môžu kvôli obsahu verapamilu vyskytnúť nasledovné príznaky: hypotenzia, bradykardia, A-V blokáda, asystólia a negatívne inotropný účinok a syndróm akútnej respiračnej tiesne. Následkom predávkovania sa vyskytli aj fatálne prípady. Pri predávkovaní Tarkou sa môžu kvôli obsahu ACE inhibítora vyskytnúť nasledovné symptómy: ťažká hypotenzia, šok, stupor, bradykardia, nerovnováha elektrolytov, obličkové zlyhanie, hyperventilácia, tachykardia, palpitácie, závraty, úzkosť a kašeľ.

Liečba

Po predávkovaní tabletami trandolaprilu/verapamilu sa má zvážiť celkový výplach čriev. Ďalšej absorpcii verapamilu z gastrointestinálneho traktu sa zabráni výplachom žalúdka, podaním adsorbentov (aktívne uhlie) a laxatív.

Okrem všeobecných opatrení (udržiavanie dostatočného cirkulačného objemu podaním plazmy alebo náhrad plazmy) na zvládnutie ťažkej hypotenzie (napr. šoku) sa môže použiť inotropná podpora dopamínom, dobutamínom alebo izoprenalínom.

Liečba predávkovania trandolaprilom/verapamilom má byť podporná. Liečba predávkovania zložkou verapamiliumchlorid zahŕňa podanie parenterálneho kalcia, beta-adrenergnú stimuláciu a výplach gastrointestinálneho traktu. V súvislosti s možnosťou oneskorenej absorpcie verapamilovej zložky s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii trandolapril/verapamil môže byť potrebné, aby pacienti boli sledovaní a hospitalizovaní až 48 hodín. Verapamiliumchlorid sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Odporúčanou liečbou predávkovania trandolaprilom je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť do protišokovej polohy. Ak je to možné, môže sa zväziť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenóznym podaním katecholamínov. Ak od užitia lieku uplynul krátky čas, majú sa vykonať opatrenia na elimináciu trandolaprilu (napr. vyvolanie vracania, výplach žalúdka, podanie absorbentov a síranu sodného). Nie je známe, či sa trandolapril (alebo jeho aktívny metabolit trandolaprilát) môže odstrániť hemodialýzou. V prípade výskytu bradykardie rezistentnej na liečbu je indikovaná liečba kardiostimulátorom. Je potrebné časté monitorovanie vitálnych funkcií, elektrolytov v sére a koncentrácií kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, inhibítory ACE a blokátory kalciového kanála
ATC kód: C09BB10

Tarka je fixná kombinácia kalciového antagonistu verapamilu znižujúceho frekvenciu srdca a ACE inhibítora trandolaprilu.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Verapamil

Farmakologický účinok verapamilu sa dosahuje inhibíciou influxu kalciových iónov cez pomalé kanály bunkových membrán buniek hladkého svalstva ciev a vodivých a kontraktálnych buniek srdca. Mechanizmus pôsobenia verapamilu vyvoláva nasledujúce účinky:

1. Arteriálna vazodilatácia

Verapamil znižuje arteriálny tlak dilatáciou periférnych arteriol a to ako v kľude tak aj pri určitom stupni záťaže. Toto zníženie celkového periférneho odporu (afterload) znižuje nároky myokardu na kyslík a spotrebu energie.

2. Zníženie kontraktility myokardu

Negatívny inotropný účinok verapamilu môže byť kompenzovaný znížením celkového periférneho odporu.

Srdcový index sa nezníži, s výnimkou pacientov s dysfunkciou ľavej komory v anamnéze.

Verapamil nezasahuje do sympatickej regulácie srdca, pretože neblokuje beta-adrenergické receptory. Z tohto dôvodu nie je verapamil kontraindikovaný pri spastickej bronchitíde a podobných stavoch.

Trandolapril

Trandolapril potláča plazmatický systém renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS). Renín je endogénny enzým, ktorý je syntetizovaný obličkami a uvoľňovaný do obehu, kde konvertuje angiotenzinogén na relatívne neaktívny decapeptid angiotenzín I. Angiotenzín I je potom konvertovaný angiotenzín-konvertujúcim enzýmom peptidyldipeptidázou na angiotenzín II. Angiotenzín II je silný vazokonstriktor, zodpovedný za arteriálnu vazokonstrikciu a zvýšený krvný tlak, ako aj za stimuláciu nadobličky na produkciu aldosterónu. Dôsledkom inhibície ACE je zníženie hladiny sérového angiotenzínu II, čo vedie k zníženému vazopresorickému účinku a zníženej sekrécii aldosterónu. Hoci

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/00145-Z1A

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2021/02207-Z1A

je toto zníženie malé, môže sa vyskytnúť malý vzostup koncentrácie sérového draslíka, spolu so stratou sodíka a tekutín. Prerušenie negatívnej spätnej väzby angiotenzínu II na sekréciu renínu má za dôsledok zvýšenú aktivitu plazmového renínu.

Iná funkcia konvertujúceho enzýmu je degradácia účinného vazodilatačného kinínového peptidu bradykinínu na neaktívne metabolity. Preto má inhibícia ACE za následok zvýšenú aktivitu cirkulačného a lokálneho kinín-kalikreínového systému, ktorý prispieva k periférnej vazodilatacii aktiváciou prostaglandínového systému. Je možné, že tento mechanizmus je zahrnutý v hypotenznom účinku ACE inhibítorov a zodpovedá za určité nežiaduce účinky. Podanie ACE inhibítorov vedie u pacientov s hypertenziou k zníženiu tlaku krvi v ľahu a stojí na približne rovnakú hodnotu bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie. Periférna arteriálna rezistencia sa zníži bez zmeny alebo so zvýšením výkonu srdca.

Zvýši sa prietok krvi obličkami, objem glomerulárnej filtrácie sa zvyčajne nezmení. Dosiachnutie optimálneho zníženia krvného tlaku môže vyžadovať u niektorých pacientov niekoľkotýždňovú liečbu. Antihypertenzné účinky sa počas dlhodobej liečby udržiavajú. Náhle prerušenie liečby nebolo spojené s rýchlym zvýšením krvného tlaku.

Ďalšie štúdie u pacientov s hypertenziou:

Mikroalbuminúria u hypertenzných pacientov s diabetom mellitus 2. typu:

V multicentrickej, dvojito zaslepenej randomizovanej štúdií Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) sa sledovalo, či inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu a non-hydropyridínové blokátory kalciového kanála samotné alebo v kombinácii chránia pred vznikom mikroalbuminúrie u pacientov s hypertenziou, DM 2. typu a normoalbuminúriou. Celkovo bolo 1 209 pacientov randomizovaných do štyroch ramien liečby, s podávaním 2 mg trandolaprilu/deň + 180 mg verapamilu SR/deň, trandolaprilu samotného 2 mg/deň, verapamilu SR samotného 240 mg/deň alebo placebo, z celkového počtu pacientov bolo 1204 sledovaných v mediáne 3,6 roka. Počet pacientov, u ktorých vznikla perzistentná mikroalbuminúria v skupinách kombinovanej liečby a liečby trandolaprilom samotným (5,7 % a 6,0 %) bol nižší ako v skupinách, ktoré dostávali verapamil alebo placebo (11,9 % a 10,0 %). Liečbou trandolaprilom 2 mg/deň + verapamilom SR 180 mg/deň a trandolaprilom samotným 2 mg/deň sa v porovnaní s placebom oddialil vznik mikroalbuminúrie akceleračné faktory 2,6 a 2,1, zatiaľ čo účinok verapamilu bol podobný placebo.

Účinky na proteinúriu:

V prospektívnom, randomizovanom dvojito zaslepenom, kontrolovanom skúšaní PROCOPA sa u 119 pacientov s primárnym ochorením obličiek, krvným tlakom $\geq 130/85$ mm Hg a proteinúriou ≥ 1 g/deň (J Hypertens. 2002 Apr; 20(4):729-37) porovnávala redukcia proteinúrie použitím rôznych liečiv pri rovnakom stupni zníženia krvného tlaku. Pacienti boli randomizovaní na liečbu atenololom 50 mg/deň, trandolaprilom 2 mg/deň, verapamilom SR 240 mg/deň, alebo kombináciou verapamilu 180 mg a trandolaprilu 2 mg/deň. Po 6 mesiacoch liečby boli hodnoty krvného tlaku významne a porovnateľne znížené vo všetkých 4 skupinách liečby. Významné zníženie proteinúrie sa zaznamenalo iba v skupinách liečených trandolaprilom, 40,2 % [95 % interval spoľahlivosti (CI) 24,3-56,2 %] a verapamilom/ trandolaprilom 48,0 % (95% CI, 31,7-64,3 %), čo bolo sprevádzané zvýšenými hodnotami albumínu v sére (trandolapril: od $3,86 \pm 0,64$ do $4,03 \pm 0,67$ g/dl; verapamil/trandolapril: od $4,15 \pm 0,58$ do $4,40 \pm 0,51$ g/ dl). V tejto štúdií sa u pacientov s primárnym ochorením obličiek a proteinúriou ≥ 1 g/deň liečbou trandolaprilom samotným alebo v kombinácii s verapamilom proteinúria znížila a hodnoty albumínu v sére sa zvýšili.

V štúdií TRAVEND (J Hum Hypertens. 2001 Dec;15(12):849-56) sa pri rovnakom stupni zníženia krvného tlaku porovnávali účinky 6-mesačnej liečby verapamilom SR 180 mg/trandolaprilom 2 mg s liečbou enalaprilom 20 mg/hydrochlorotiazidom 12,5 mg na metabolickú kontrolu a albuminúriu u 103 pacientov s diabetom 2. typu so stabilnou albuminúriou a krvným tlakom nekontrolovaným monoterapiou. Prospektívne, randomizované, dvojito zaslepené, paralelné, kontrolované skúšanie pozostávalo zo 4-týždňovej jednoducho zaslepenej fázy s podávaním placebo s následnou randomizáciou pacientov na liečbu verapamilom /trandolaprilom alebo enalaprilom/hydrochlorotiazidom a 6-mesačného obdobia liečby. Hlavnými cieľovými parametrami hodnotenia boli krvný tlak, 24-h albuminúria, hodnota glukózy v krvi a glykovaného hemoglobínu. Krvný tlak a albuminúria boli významne a porovnateľne znížené v oboch skupinách liečby. V

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/00145-Z1A

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2021/02207-Z1A

skupine liečenej trandolaprilom/verapamilom sa nezistili žiadne zmeny v hodnotách glykovaného hemoglobínu (pred liečbou $5,91 \pm 1,43$ %; na konci liečby, $5,94 \pm 1,62$ %), zatiaľ čo v skupine liečenej trandolaprilom/hydrochlorotiazidom došlo k ich zvýšeniu (pred liečbou, $5,96 \pm 1,25$ %; na konci liečby, $6,41 \pm 1,51$ %, ANOVA interakcia $P=0,040$). Na konci liečby sa zníženie hladiny glukózy v krvi nalačno < 126 mg/dl dosiahlo u 72,7 % pacientov v skupine liečby trandolaprilom/verapamilom, so zlepšením u 29,5 % pacientov a zhoršením u 6,8 % pacientov ($P=0,021$) a u 50 % pacientov liečených enalaprilom/hydrochlorotiazidom, so zlepšením u 13,6 % pacientov a zhoršením u 11,4 % pacientov ($P=1,000$).

Táto štúdia nepreukázala rozdiel v antihypertenznej a antialbuminurickej účinnosti fixnej kombinácie verapamilu SR 180 mg + trandolaprilu 2 mg v porovnaní s liečbou enalaprilom 20 mg + hydrochlorotiazidom, lepšia metabolická kontrola sa dosiahla v skupine liečenej trandolaprilom/verapamilom.

Ďalšie účinky zaznamenané u hypertenzných pacientov s diabetom mellitus 2. typu:

V randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní u 463 pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu neliečených inzulínom sa v porovnaní s kombináciou atenololu + chlortalidónu sledovali účinky fixnej kombinácie verapamilu s predĺženým uvoľňovaním + trandolaprilu na kontrolu glykémie (Am J Hypertens 2003;16:381–386). Pacienti boli nastavení na stabilnú antidiabetickú liečbu najmenej 3 mesiace pred začatím štúdie a hodnoty HbA1c mali v rozmedzí 6,5 % and 10 %. Potom pacienti absolvovali 2-týždňovú fázu s placebom, po ktorej nasledovala 20-týždňová liečba fixnou kombináciou dávok verapamilu SR/trandolaprilu alebo atenololu/chlortalidónu. Hlavnými cieľovými parametrami hodnotenia boli hodnota HbA1c, hladina glukózy v plazme nalačno, hladiny fruktozamínu a SBP/DBP. Hodnoty HbA1c ostali stabilné u 7,9 % pacientov liečených verapamilom SR/trandolaprilom a v skupine liečby atenololom/chlortalidónom došlo k ich zvýšeniu zo 7,8 % na 8,6 %; rozdiely boli významné po 4, 12 a 20 týždňoch liečby a pri poslednej návšteve ($P<0,0001$). Po podaní verapamilu SR/trandolaprilu sa priemerný TK sa znížil zo 169/96 mmHg na 150/85 mm Hg a po podaní atenololu/chlortalidónu sa priemerný TK 168/95 mm Hg znížil na 145/83 mm Hg. Po liečbe verapamilom SR/trandolaprilom ostali hodnoty fruktozamínu ako aj glukózy nalačno stabilné, zatiaľ čo v skupine liečenej atenololom/chlortalidónom došlo k ich zvýšeniu. Dávkovanie antidiabetickej liečby sa zvýšilo u 8 (3,5 %) pacientov v skupine s verapamilom/trandolaprilom v porovnaní s 15 (6,8 %) pacientmi v skupine s atenololom/chlortalidónom a dávkovanie sa znížilo u 4 pacientov v každej skupine, u 1,7 % pacientov v skupine s verapamilom/trandolaprilom a u 1,8 % pacientov v skupine s atenololom/ chlortalidónom. Obidve kombinácie boli dobre tolerované. V tejto štúdii kombinácia verapamilu/trandolaprilu nesúvisela so zmenami v hodnotách HbA1c a v ďalších ukazovateľoch krátkodobej a dlhodobej kontroly glykémie u pacientov s diabetom 2. typu neliečených inzulínom, zatiaľ čo v prípade liečby atenololom/chlortalidónom došlo k zhoršeniu glukózovej tolerancie.

Účinky zaznamenané u hypertenzných pacientov s ischemickou chorobou srdca:

V štúdii INternational VErapamil SR/trandolapril STudy (INVEST), randomizovanom, otvorenom, zaslepenom programe skúšania s cieľovými ukazovateľmi sa hodnotili výsledné ukazovatele mortality a morbidoty pri liečbe na báze verapamilu SR v porovnaní s liečbou na báze atenololu u 22 576 pacientov vo veku 50 rokov alebo viac s diagnostikovanou hypertenziou a ischemickou chorobou srdca (ICHS). U účastníkov štúdie sa začalo liečbou verapamilom 240 mg, ak neboli dostatočne kontrolovaní monoterapiou, pridala sa liečba trandolaprilom. U týchto pacientov sa použila Tarka, fixná kombinácia verapamilu SR a trandolaprilu v dávkach 180 mg/deň a 2 mg/deň, 240 mg/deň a 1 mg/deň; a 240 mg/deň a 4 mg/deň. Pacienti mohli byť aj ďalej titrovaní na Tarku 2/180 mg dvakrát denne a pri nedostatočnej kontrole TK predchádzajúcim režimom dávkovania sa pridalo diuretikum. U pacientov, ktorí začali liečbu atenololom 50 mg sa v prípade nedostatočnej kontroly TK monoterapiou pridal hydrochlorotiazid 25 mg/deň, dávka ktorého sa potom mohla zvýšiť na 25 mg dvakrát denne. Okrem toho sa pacientom pri nedostatočnej kontrole TK predchádzajúcim režimom dávkovania mohol pridať trandolapril 2 mg/deň. Pacienti v oboch skupinách mohli byť titrovaní na najvyššiu tolerovateľnú dávku a/alebo sa pridala antihypertenzná liečba, ktorá nebola predmetom štúdie.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/00145-Z1A

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2021/02207-Z1A

Trandolapril sa odporúča všetkým pacientom s poruchou funkcie obličiek, diabetom alebo srdcovým zlyhávaním, bez ohľadu na skupinu liečby. Stratégia bez použitia kalciových blokátorov znamenala vynechanie akýchkoľvek blokátorov kalciového kanála, pokiaľ sa liečba začala betablokátorom (atenololom), samotným alebo v kombinácii s diuretikom (hydrochlorotiazidom) a ACE inhibítorom (trandolaprilom) v prípade potreby kontroly hypertenzie. Priemerné sledovanie v každej strategickej skupine trvalo 2,7 roka.

Stratégia liečby non-dihydropyridínovým blokátorom kalciového kanála bola u pacientov s hypertenziou a ischemickou chorobou srdca rovnocenná so stratégiou liečby betablokátorom v prevencii mortality zo všetkých príčin, infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody. Kontrola TK bola počas 2 rokov u oboch skupín podobná. Na dosiahnutie cieľových hodnôt TK sa u viac ako 80 % pacientov vyžadovalo podávanie 2 alebo viacerých liečiv, čo poukazuje na to, že použitie jedného typu liečby je pre kontrolu TK je v tejto skupine pacientov nedostatočné. Trandolapril sa použil pri stratégii na báze verapamilu u 63 % z celkového počtu pacientov a u 52 % v prípade stratégie na báze atenololu. Viac ako 70 % zo všetkých pacientov v štúdiu INVEST dosiahlo cieľovú hodnotu TK <140/90 mm Hg. Vysoko rizikovní pacienti s hypertenziou, ako sú napr. pacienti s diabetom alebo obličkovým ochorením, potrebovali dosiahnuť dokonca nižšie hodnoty, aby sa TK považoval za kontrolovaný. Vo výskyte alebo prejavoch nežiaducich účinkov nebol medzi stratégiou na báze verapamilu v porovnaní so stratégiou na báze atenololu žiadny štatisticky významný rozdiel.

V ďalšej vopred špecifikovanej analýze štúdie INVEST sa porovnávali stratégie liečby na báze verapamilu SR (n = 3169) a atenololu (n = 3231) v kohorte s diabetom za účelom zistenia predvídateľných faktorov pre primárny výsledný ukazovateľ. Obe stratégie sa u pacientov s ischemickou chorobou srdca a diabetom vyznačovali podobnou mierou výskytu kardiovaskulárnych výsledných ukazovateľov. Celkovo sa primárny výsledný ukazovateľ vyskytol u 913 (n = 3231) účastníkov štúdie s diabetom a u 1356 (8,4 %) pacientov bez diabetu (pomer rizika 1,77; 95 % interval spoľahlivosti 1,63 až 1,93).

Navyše, 16 176 pacientov bez diabetu mellitus pri vstupe do skúšania sa sledovalo z hľadiska novoobjaveného diabetu počas obdobia sledovania. V skupine liečenej na báze verapamilu SR bol výskyt novodiagnostikovaného diabetu menej častý v porovnaní so skupinou liečenou na báze atenololu (7,0 % vs. 8,2 %, pomer rizika 0,85, p < 0.01). Pridanie trandolaprilu k verapamilu znížilo riziko vzniku diabetu mellitus a pridanie hydrochlorotiazidu k atenololu riziko zvyšovalo. Antihypertenzný účinok trandolaprilu nastupuje po 1 hodine od podania dávky a pretrváva 24 hodín, ale neinterferuje s cirkadiálnym rytmom krvného tlaku.

Štúdie u hypertenzných pacientov s diabetickou nefropatiou

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/00145-Z1A

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2021/02207-Z1A

aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie na zvieratách ani na zdravých dobrovoľníkoch nepreukázali farmakokinetické alebo RAAS interakcie medzi verapamilom a trandolaprilom. Pozorovaný synergický účinok týchto liečiv je teda vyvolaný ich komplementárnymi farmakodynamickými účinkami.

Počas klinického skúšania Tarka účinnejšie znižovala krvný tlak ako každé samostatne podané liečivo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tablety Tarky sú obalené filmom a sú zložené z vrstvy so spomaleným uvoľňovaním verapamiliumchloridu a oddelenej vrstvy s okamžitým uvoľňovaním trandolaprilu.

Pretože nie sú známe kinetické interakcie verapamilu a trandolaprilu alebo trandolaprilátu, kinetické parametre jednotlivých liečiv sa aplikujú rovnako aj na kombinovaný liek.

Verapamil

Verapamiliumchlorid je racemická zmes, pozostávajúca z rovnakých dielov R-enantioméru a S-enantioméru. Verapamil sa extenzívne metabolizuje. Norverapamil je jedným z 12 metabolitov identifikovaných v moči, má 10 až 20 % farmakologickej aktivity verapamilu a predstavuje asi 6 % vylúčeného lieku. Hladiny plazmatických koncentrácií norverapamilu a verapamilu v ustálenom stave sú podobné. Ustálený stav po opakovanom podávaní dennej jednorazovej dávky sa dosiahne po 3 až 4 dňoch.

Absorpcia

Viac ako 90 % verapamilu sa rýchlo absorbuje z tenkého čreva. Priemerná systémová dostupnosť nezmenenej zložky po jednorazovej dávke je kvôli rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou 22 %. Po opakovanom podaní môže priemerná biodostupnosť vzrásť na 30 %. Priemerný čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie je 4 až 15 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia norverapamilu sa dosiahne približne 5 až 15 hodín po podaní. Prítomnosť potravy nemá vplyv na biodostupnosť verapamilu.

Distribúcia

Verapamil je široko distribuovaný do telesných tkanív, distribučný objem sa u zdravých jedincov pohybuje v rozsahu od 1,8 do 6,8 l/kg. Väzba verapamilu na plazmatické proteíny je asi 90 %.

Metabolizmus

Verapamil sa extenzívne metabolizuje. *In vitro* metabolické štúdie naznačujú, že verapamil sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. Perorálne podaný verapamiliumchlorid podlieha u zdravých subjektov extenzívnemu metabolizmu v pečeni. Bolo identifikovaných 12 metabolitov, prevažne v stopových množstvách. Najviac zastúpenými metabolitmi sú rôzne N a O-dealkylované metabolity verapamilu. Zo všetkých metabolitov má jedine norverapamil významný farmakologický účinok (približne 20 % účinku materskej látky), ktorý bol pozorovaný v štúdiu na psoch.

Vylučovanie

Priemerný polčas eliminácie po opakovanom podávaní je 8 hodín. Približne 50 % podanej dávky sa vylúči obličkami v priebehu 24 hodín, 70 % v priebehu 5 dní. Až 16 % dávky sa vylúči stolicou. Asi 3 až 4 % dávky sa vylúčia obličkami v nezmenenom stave. Celkový klírens verapamilu je takmer taký, ako prietok krvi pečeňou, cca 1 l/h/kg (priemer: 0,7-1,3 l/h/kg).

Biodostupnosť a polčas eliminácie verapamilu sú zvýšené u pacientov s cirhózou pečene. Avšak u pacientov s kompenzovanou dysfunkciou pečene nie je kinetika verapamilu zmenená. Funkcia obličiek nemá vplyv na vylučovanie verapamilu.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Dostupné sú len obmedzené údaje o farmakokinetike u pediatrickej populácie. Priemerný polčas verapamilu po intravenóznom podaní je 9,17 hodín a priemerný klírens je 30 l/hod, zatiaľ čo u dospelého pacienta s hmotnosťou 70 kg približne 70 l/hod. Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sa zdajú byť o niečo nižšie pri perorálnom podaní u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

Geriatrickí pacienti

Starnutie môže mať vplyv na farmakokinetiku verapamilu u hypertonikov. Eliminačný polčas môže byť u starších pacientov predĺžený. Antihypertenzný účinok verapamilu nie je závislý od veku pacienta.

Renálna insuficiencia

Porušená funkcia obličiek nemá vplyv na farmakokinetiku verapamilu, ako bolo preukázané v komparatívnych štúdiách u pacientov v terminálnom štádiu renálnej insuficiencie a subjektov so zdravými obličkami. Verapami a norverapamil sa dajú odstrániť hemodialýzou len v obmedzenom množstve.

Hepatálna insuficiencia

Biologická dostupnosť a eliminačný polčas verapamilu sú zvýšené u pacientov s cirhózou pečene. Farmakokinetika verapamilu je však u pacientov s kompenzovanou hepatálnou dysfunkciou nezmenená.

Trandolapril

Trandolapril je pro-drug a je hydrolyzovaný na aktívny diacidový metabolit trandolaprilát. Po opakovanom podávaní dávok trandolaprilu sa ustálený stav trandolaprilátu dosiahol u zdravých dobrovoľníkov, ako aj u mladších a starších hypertenzných pacientov asi po 4 dňoch.

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa trandolapril rýchlo absorbuje. Maximálna plazmatická koncentrácia trandolaprilu sa dosahuje asi hodinu po podaní. Absolútna biologická dostupnosť trandolaprilu je okolo 10 %. Absorpcia je 40 až 60 % a nezávisí od príjmu potravy.

Distribúcia

Trandolapril sa veľmi rýchlo uvoľňuje z plazmy a jeho polčas je menej ako jedna hodina. Množstvo vytvoreného trandolaprilátu nezávisí od príjmu potravy. Priemerné hodnoty maximálnych plazmatických koncentrácií trandolaprilátu sa dosiahnu po 3 až 8 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť trandolaprilátu po podaní dávky trandolaprilu je asi 13 %. Potrava neovplyvňuje C_{max} alebo AUC trandolaprilátu.

Väzba trandolaprilátu na plazmatické proteíny je okolo 80 % a nezávisí od koncentrácie. Distribučný objem trandolaprilátu je asi 18 litrov. Väzba trandolaprilátu závisí od koncentrácie a pohybuje sa v rozmedzí od 65 % pri 1000 ng/ml do 94 % pri 0,1 ng/ml, čo naznačuje saturáciu väzby so zvyšujúcou sa koncentráciou.

Trandolaprilát sa s vysokou afinitou viaže na ACE v saturateľnom procese. Väčšina cirkulujúceho trandolaprilátu sa viaže na albumín v nesaturateľnom procese. U zdravých dobrovoľníkov vymizne trandolapril z plazmy s priemerným polčasom menej ako jednu hodinu. V ustálenom stave je efektívny polčas trandolaprilátu 15 až 23 hodín, zahrňujúci malú časť podaného lieku, pravdepodobne naviazanú na plazmatický a tkanivový ACE.

Metabolizmus

Trandolapril je hydrolyzovaný esterázami na aktívny diacidový metabolit trandolaprilát.

Vylučovanie

Po perorálnom podaní izotopom značeného trandolaprilu sa 33 % izotopom značenej látky detekovalo v moči a 66 % v stolici. Asi 9 až 14 % podanej dávky trandolaprilu sa vylúči močom ako trandolaprilát. Zanedbateľné množstvo trandolaprilu sa vylúči močom nezmenené (<0,5 %). Po

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/00145-Z1A

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2021/02207-Z1A

približne 2 mg IV dávok je celkový plazmatický klírens trandolaprilu asi 52 litrov/hodinu a trandolaprilátu asi 7 litrov/hodinu. Renálny klírens trandolaprilátu sa mení v závislosti od dávky od 0,15 do 4 litrov/hodinu.

Renálny klírens trandolaprilátu vykazuje lineárnu koreláciu s klírensom kreatinínu. Plazmatická koncentrácia trandolaprilátu je podstatne vyššia u pacientov, ktorých klírens kreatinínu je ≤ 30 ml/min. Po opakovanom podávaní pacientom s chronickou renálnou dysfunkciou sa však dosiahne ustálený stav tiež po 4 dňoch, nezávisle od rozsahu poruchy renálnej funkcie.

Plazmatická koncentrácia trandolaprilu môže byť 10-násobne vyššia u pacientov s cirhózou pečene ako u zdravých dobrovoľníkov. Plazmatická koncentrácia a renálne vylučovanie trandolaprilátu sú zvýšené aj u pacientov s cirhózou, ale v menšom rozsahu.

Kinetika trandolaprilátu je nezmenená u pacientov s kompenzovanou hepatickou dysfunkciou.

Špeciálne skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Farmakokinetika trandolaprilu sa nehodnotila u pacientov mladších ako 18 rokov.

Geriatrickí pacienti a pacienti rôzneho pohlavia

Farmakokinetika trandolaprilu sa skúmala u starších pacientov (nad 65 rokov) a u oboch pohlaví. Plazmatická koncentrácia trandolaprilu je zvýšená u starších pacientov s hypertenziou, ale plazmatická koncentrácia trandolaprilátu a inhibícia účinku ACE je u starších aj mladších pacientov podobná. Farmakokinetika trandolaprilu a trandolaprilátu a inhibícia ACE účinku sú u starších mužských a ženských pacientov s hypertenziou podobné.

Rasa

Farmakokinetické rozdiely u rôznych rás sa nehodnotili.

Renálna insuficiencia

U pacientov s klírensom kreatinínu pod 30 ml/min a u hemodialyzovaných pacientov sú v porovnaní so zdravými subjektmi plazmatické koncentrácie trandolaprilu a trandolaprilátu približne dvojnásobne vyššie a renálny klírens je redukovaný asi o 85 %. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávky.

Hepatálna insuficiencia

U pacientov s miernou až stredne ťažkou alkoholickou cirhózou boli v porovnaní so zdravými subjektmi plazmatické koncentrácie trandolaprilu 9-násobne a trandolaprilátu dvojnásobne vyššie, ale inhibícia ACE účinku nebola ovplyvnená. U pacientov s insuficienciou pečene sa majú zväžiť nižšie dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecné toxické účinky u zvierat sa pozorovali iba pri expozíciách, ktoré boli dostatočne vyššie, ako je maximálna dávka u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre bezpečnosť použitia u ľudí. Skúšky genotoxicity neodhalili žiadne bezpečnostné riziko u ľudí.

Štúdie na zvieratách ukázali, že ACE inhibítory majú nežiaduci účinok na neskorý vývoj plodu, čo má za následok odumretie plodu a vrodené abnormality, najmä abnormality lebky. Hlásila sa fetotoxicita, retardácia vnútromaternicového rastu a otvorený *ductus arteriosus*. Predpokladá sa, že tieto abnormality sú čiastočne dôsledkom farmakologického účinku týchto liečiv a môžu súvisieť s oligohydramniómom indukovaným ACE inhibítormi. Tieto abnormality môžu tiež čiastočne súvisieť s ischémiou vyplývajúcou z hypotenzie matky a zníženého fetoplacentárneho prietoku krvi a zásobovania plodu kyslíkom/živinami.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tarka 180 mg/2 mg tablety

Jadro filmom obalenej tablety

Vrstva s trandolaprilom:

kukuričný škrob
monohydrát laktózy
povidón

hypromelóza

stearyl-fumarát sodný

Vrstva s verapamilom:

mikrokryštalická celulóza

povidón

algínát sodný

stearát horečnatý

čistená voda

Filmový obal tablety

hypromelóza

hydroxypropylcelulóza

makrogol 400

makrogol 6000

mastenec

koloidný oxid kremičitý

dokusát sodný

oxid titaničitý (E 171)

červený oxid železitý (E 172)

žltý oxid železitý (E 172)

čierny oxid železitý (E 172)

Tarka 240 mg/2 mg tablety

Jadro tablety

Vrstva s trandolaprilom:

kukuričný škrob

monohydrát laktózy

povidón

hypromelóza

stearyl-fumarát sodný

Vrstva s verapamilom:

mikrokryštalická celulóza

algínát sodný

povidón

stearát horečnatý

čistená voda

Filmový obal tablety

hypromelóza

hydroxypropylcelulóza

makrogol 400

makrogol 6000

mastenec

koloidný oxid kremičitý

dokusát sodný

oxid titaničitý (E 171)

červený oxid železitý (E 172)

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/00145-Z1A

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2021/02207-Z1A

žltý oxid železitý (E 172)

čierny oxid železitý (E 172)

Tarka 240 mg/4 mg tablety

Jadro tablety

Vrstva s trandolaprilom:

kukuričný škrob

monohydrát laktózy

povidón

hypromelóza

stearyl-fumarát sodný

Vrstva s verapamilom:

mikrokryštalická celulóza

algínát sodný

povidón

stearát horečnatý

čistená voda

Filmový obal tablety

hypromelóza

hydroxypropylcelulóza

makrogol 400

makrogol 6000

mastenec

koloidný oxid kremičitý

dokusát sodný

oxid titaničitý (E 171)

červený oxid železitý (E 172)

žltý oxid železitý (E 172)

čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 14, 28, 30, 50, 56, 98, 280 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/00145-Z1A

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2021/02207-Z1A

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TS Pharma s.r.o.

Lazovná 60

974 01 Banská Bystrica

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tarka 180 mg/2 mg tablety: 58/0077/05-S

Tarka 240 mg/2 mg tablety: 58/0512/06-S

Tarka 240 mg/4 mg tablety: 58/0513/06-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Tarka 180 mg/2 mg tablety

Dátum prvej registrácie: 29. marec 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. január 2010

Tarka 240 mg/2 mg tablety

Dátum prvej registrácie: 14. december 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. september 2011

Tarka 240 mg/4 mg tablety

Dátum prvej registrácie: 14. december 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. september 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022