

**Rezumatul caracteristicilor produsului****REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tarka 240 mg/2 mg comprimate cu eliberare prelungită.

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 240 mg clorhidrat de verapamil și 2 mg trandolapril.  
Excipient cu efect cunoscut: 107 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate ovale, de culoare bej, marcate pe o față cu "242".

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Tarka este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții a căror tensiune arterială a fost normalizată cu substanțele active administrate separat, în aceeași proporție a dozelor sau la pacienții a căror tensiune arterială nu este bine controlată cu trandolapril sau cu verapamil, administrate ca tratament unic.

Vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

**4.2 Doze și mod de administrare**

Doze

***Adulți***

Doza uzuală recomandată este de un comprimat cu eliberare prelungită Tarka, o dată pe zi.

Vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

## Categoriile speciale de pacienți

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tarka la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Tarka este contraindicat la copii și adolescenți (< 18 ani) (vezi și pct. 4.3).

### Vârstnici (peste 65 de ani)

Tarka a fost studiat doar la un număr limitat de pacienți vârstnici hipertensivi. Datele farmacocinetice arată că Tarka are biodisponibilitate sistemică mai mare la pacienții hipertensivi vârstnici comparativ cu cei tineri. La unii pacienți în vârstă poate apărea mai pronunțat efectul hipotensor (vezi pct. 4.4).

### Mod de administrare

Doza uzuală recomandată este de un comprimat cu eliberare prelungită Tarka, o dată pe zi, administrată dimineața cu cel puțin o jumătate de oră înainte sau după micul dejun și aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi.

Se recomandă creșterea treptată a dozei componentelor.

Se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă atunci când este cazul din punct de vedere clinic.

### Insuficiență renală

Deși s-a demonstrat în studii comparative solide că insuficiența renală nu influențează farmacocinetica clorhidratului de verapamil la pacienți în stadii terminale de insuficiență renală, mai multe cazuri raportate sugerează că verapamil trebuie utilizat cu prudență, sub monitorizare atentă, la pacienții cu funcție renală alterată.

### Insuficiență hepatică

Se recomandă utilizarea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Tarka este contraindicat pacienților care au ciroză hepatică cu ascită (vezi pct. 4.3 și 4.4).

## **4.3 Contraindicații**

Tarka este contraindicat la:

- Hipersensibilitate la trandolapril, la alți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și/ sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1;
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani;
- Pacienți tratați concomitent cu antagoniști beta-adrenergici pe cale intravenoasă (excepție: în terapie intensivă);
- administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Tarka nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

Deoarece Tarka conține clorhidrat de verapamil, este contraindicat în:

- Șoc cardiogenic;
- Infarct miocardic recent cu complicații;
- Bloc atrio-ventricular de gradul 2 sau 3, fără pacemaker;
- Bloc sino-atrial;
- Boală de nod sinusal la pacienții fără pacemaker;
- Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă la mai puțin de 35%, și/sau presiune capilară pulmonară blocată la mai mult de 20 mm Hg ;
- Fibrilație atrială sau flutter atrial în condiții de fascicul accesoriu (sindrom Wolff-Parkinson-White sau Lown-Ganong-Levine) deoarece pot determina creșterea conducerii pe calea anormală și pot precipita apariția fibrilației ventriculare;
- Asocieră cu ivabradină (vezi pct. 4.5);
- Insuficiență cardiacă congestivă;
- Dializă;
- Ciroză hepatică cu ascită;

- Stenoză aortică sau mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă;
- Post-transplant renal;
- Hiperaldosteronism primar;

Deoarece Tarka conține trandolapril, este contraindicat în:

- Antecedente de edem angioneurotic asociat cu tratament anterior cu IECA;
- Edem angioneurotic ereditar/idiopatic;
- Trimestrele 2 și 3 de sarcină (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6);
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- Dializă;
- Ciroză hepatică cu ascită;
- Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Hipotensiune arterială simptomatică

La pacienții aflați în tratament cu diuretice, în special în cazul în care acest tratament a fost recent instituit, scăderea tensiunii arteriale la inițierea tratamentului cu trandolapril poate fi excesivă.

În anumite situații, Tarka poate determina, ocazional, hipotensiune arterială simptomatică (după doza inițială de trandolapril precum și după creșterea dozei de trandolapril).

Acest risc este crescut la pacienții cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron stimulat (de exemplu, depleție volemică sau de sodiu, datorată utilizării diureticelor, unei diete sărace în sodiu, dializei, deshidratării, diareei sau vărsăturilor, scăderii funcției ventriculare stângi, hipertensiunii renovasculare).

La acești pacienți depleția de sare sau depleția volemică trebuie corectate anterior și terapia trebuie inițiată în spital.

Pacienții care au hipotensiune arterială la începutul terapiei, trebuie așezați în clinostatism și pot necesita expansiune volemică prin administrarea de fluide orale sau prin administrare intravenoasă de soluții saline.

Tratamentul cu Tarka poate fi, în general, continuat după ce volumul sanguin și tensiunea arterială au fost corectate eficient.

Riscul apariției efectelor hipotensiunii poate fi redus prin întreruperea tratamentului cu diuretice, prin creșterea aportului de lichide sau de sare înainte de începerea tratamentului și prin începerea tratamentului cu doze mici. Următoarele creșteri ale dozelor se fac cu prudență.

La pacienții cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrovasculară la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale ar putea conduce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral, este necesară monitorizarea atentă la inițierea tratamentului și ajustarea dozei.

##### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată, funcția renală trebuie monitorizată.

La pacienții cu disfuncție renală, Tarka poate produce hiperpotasemie.

Deteriorarea acută a funcției renale (insuficiența renală acută) poate să apară în special la pacienții cu insuficiența renală preexistentă sau cu insuficiență cardiacă congestivă.

Pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min ar putea necesita reducerea dozelor de trandolapril. Evaluarea pacienților hipertensivi trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale. La pacienții cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă congestivă sau cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză unilaterală de arteră renală la pacienții cu un singur rinichi funcțional (de exemplu pacienți cu transplant renal), prezintă un risc de insuficiență a funcției renale. Unii pacienți cu hipertensiune arterială care nu prezintă un risc aparent pre-existent de afecțiune renală pot manifesta creșteri ale uremiei și a creatininei serice la administrarea de trandolapril în asociere cu un diuretic.

În hipertensiunea arterială secundară și în special, în hipertensiunea reno-vasculară, nu există suficientă experiență cu Tarka. De aceea, Tarka nu trebuie administrat la acești pacienți, în special la

pacienții cu stenoză renală uni sau bilaterală sau la cei cu un singur rinichi funcțional (de exemplu, pacienți cu transplant renal) care sunt în pericol de pierdere acută a funcției renale.

Deși s-a demonstrat în studii comparative solide că insuficiența renală nu influențează farmacocinetica clorhidratului de verapamil la pacienți în stadii terminale de insuficiență renală, mai multe cazuri raportate sugerează că verapamil trebuie utilizat cu prudență, sub monitorizare atentă, la pacienții cu funcție renală alterată.

#### Stenoză aortică/obstrucție în tractul de ejecție

Trandolapril nu trebuie administrat la pacienți cu stenoză aortică sau obstrucție în tractul de ejecție.

#### Proteinurie

Proteinuria poate să apară în special la pacienții cu insuficiență renală preexistentă sau la doze relativ mari de IECA.

#### Pacienți cu diabet zaharat

În prima lună de tratament cu IECA, la pacienții cu diabet care utilizează hipoglicemizante orale sau insulină, trebuie atent monitorizate valorile glicemiei (vezi pct. 4.5).

#### Insuficiență hepatică severă

La acești pacienți, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică, nu se recomandă utilizarea Tarka.

La pacienții cu ciroză cu ascită, Tarka este contraindicat (vezi pct. 4.3). Foarte rar, terapia cu IECA a fost asociată cu un sindrom care debutează cu icter colestatic sau cu hepatită și progresează până la necroză fulminantă sau uneori moarte. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții în tratament cu Tarka, care dezvoltă icter sau niveluri crescute de transaminaze trebuie să discontinue Tarka și să fie urmăriți de către medic.

Deoarece trandolapril este metabolizat la componenta activă în ficat, este necesară prudență și monitorizare atentă la pacienții cu funcție hepatică alterată.

#### Edem angioneurotic

Rar, IECA (cum este trandolaprilul) pot determina apariția de edem angioneurotic care include edemul feței, extremităților, limbii, gletei și/sau laringelui.

La pacienții cu antecedente de edem angioneurotic trebuie să se întrerupă imediat terapia cu trandolapril și să fie monitorizați până când dispare edemul angioneurotic.

Edemul angioneurotic care apare doar la nivelul feței, dispare, de obicei, spontan.

Edemul care implică nu doar fața ci și glota poate fi amenințător de viață, datorită riscului de obstrucție a căilor respiratorii.

La pacienții afro-americieni, comparativ cu pacienții care nu sunt afro-americieni, s-a raportat o incidență mai mare de apariție a edemului angioneurotic. Pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.5).

Edemul angioneurotic care interesează limba, glota sau laringele impune administrarea subcutanată imediată a 0,3 - 0,5 ml soluție epinefrină (1:1000), concomitent cu alte măsuri terapeutice adecvate. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de edem angioneurotic idiopatic.

Tarka este contraindicat dacă edemul angioneurotic a apărut ca o reacție adversă la administrarea de IECA (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de Tarka. Tratamentul cu Tarka nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

La pacienții tratați cu IECA a fost raportat angioedem intestinal. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care iau Tarka și se prezintă cu dureri abdominale (cu sau fără greață și vărsături).

#### Pacienți cu hipertensiune renovasculară

IECA pot fi utilizați până când este inițiat tratamentul hipertensiunii renovasculare sau, dacă o astfel de procedură este contraindicată. Riscul de apariție a hipotensiunii arteriale severe și insuficienței renale este crescut atunci când pacienților cu stenoză de arteră renală unilaterală sau bilaterală anterioară, li se administrează un IECA. Diureticele pot mări riscul de hipertensiune arterială. Disfuncția renală poate să se manifeste doar cu modificări minime ale valorilor creatininemiei, chiar și la pacienții cu stenoză de arteră renală unilaterală. Pentru acești pacienți tratamentul trebuie inițiat în spital, sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici și cu ajustare adecvată a dozei. În timpul primelor săptămâni de tratament, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt și trebuie monitorizată funcția renală și kaliemia.

#### Neutropenie/agranulocitoză

Riscul de apariție al neutropeniei pare să fie legat de doză și de tip și este dependent de starea clinică a pacienților. La pacienții fără complicații apare rar, dar poate să apară la unii pacienți cu un grad de insuficiență renală, în special când se asociază cu colagenoze vasculare, de exemplu lupus eritematos sistemic, sclerodermie sau tratament cu imunosupresoare. Efectul este reversibil după întreruperea IECA.

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a IECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a IECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

IECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Tusea

În timpul tratamentului cu IECA poate să apară o tuse uscată, neproductivă care dispare după întreruperea terapiei.

#### Potasiu seric

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocantelor receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină-ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală serică (vezi pct. 4.5).

#### Vârstnici

Tarka a fost studiat doar la un număr limitat de pacienți vârstnici cu hipertensiune arterială. Datele farmacocinetice arată că biodisponibilitatea Tarka este mai mare la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri cu hipertensiune arterială.

La unii pacienți vârstnici, poate să apară o scădere mai pronunțată a tensiunii arteriale decât la ceilalți. La inițierea tratamentului, se recomandă evaluarea funcției renale.

### Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale sau în timpul anesteziei cu agenți hipotensori, trandolaprilul poate bloca formarea de angiotensină II secundar eliberării compensatorii de renină. La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore care necesită anestezie generală, IECA pot determina hipotensiune arterială, care poate să fie corectată prin medicamente care determină expansiunea volumului plasmatic.

### Tulburări de conducere

La pacienții cu bloc atrio-ventricular de gradul I, tratamentul trebuie utilizat cu precauție (vezi și pct. 4.3).

### Bradycardie

Tarka trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu bradicardie (vezi și pct. 4.3).

### Infarct miocardic acut

Deoarece Tarka conține verapamil, se recomandă folosirea cu prudență la pacienții cu infarct miocardic acut complicat de bradicardie, hipotensiune marcată sau disfuncție ventriculară stângă.

### Bloc cardiac/ Bloc AV gradul I/Bradycardie/Asistole

Clorhidratul de verapamil afectează nodurile AV și SA, prelungește timpul de conducere AV și rareori poate produce bloc AV gradul II sau III, bradicardie și în cazuri extreme, asistolă. Acest efect este mult mai probabil să apară la pacienții cu sindrom de nod sinusal (boală nodală SA), cu frecvență mai mare la pacienții în vârstă.

Se recomandă utilizarea cu precauție deoarece dezvoltarea unui bloc AV gradul II sau III (contraindicație) sau a unui bloc de ramură unifascicular, bifascicular sau trifascicular necesită discontinuarea dozelor ulterioare de clorhidrat de verapamil și la nevoie instituirea unei terapii adecvate.

Asistolele sunt de obicei de scurtă durată (câteva secunde sau mai puțin), cu întoarcere spontană la ritm sinusal normal sau nod AV, cu excepția celor apărute la pacienții cu sindrom de boală sinusală. Dacă revenirea nu este promptă, trebuie inițiat de urgență tratament adecvat.

### Antiaritmice, beta-blocante

Potențarea reciprocă a efectelor cardiovasculare (bloc AV de grad superior, grad mai mare de scădere a ritmului cardiac, inducerea insuficienței cardiace și a hipotensiunii arteriale potențate). Bradycardie asimptomatică (36 bătăi/minut) cu pacemaker atrial a fost observată la un pacient cărui i s-a administrat concomitent picături oftalmice cu timolol (un blocant beta-adrenergic) și clorhidrat de verapamil.

### Digoxin

Dacă verapamil este administrat concomitent cu digoxin, doza de digoxin trebuie redusă. Vezi secțiunea „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”.

### Insuficiență cardiacă

Insuficiența cardiacă la pacienți cu fracția de ejeție mai mare de 35%, trebuie compensată înaintea inițierii tratamentului cu verapamil și trebuie tratată adecvat pe perioada tratamentului cu verapamil.

Inhibitorii de HMG-CoA reductază ("statine") - A se vedea secțiunea „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”.

### Pacienții hemodializați

La pacienții hemodializați cu membrane de flux înalt de metanil sulfonat de poliacrilonitril (de exemplu, AN 69) la care se administrează IECA, au apărut mai frecvent reacții anafilactice. De aceea, la acești pacienți, aceste membrane nu trebuie utilizate.

### Boli în care este afectată transmisia neuromusculară

La pacienții cu afecțiuni în care este afectată transmisia neuromusculară (miastenia gravis, sindromul Lambert-Eaton, distrofie musculară avansată Duchenne), Tarka trebuie utilizat cu prudență.

### Desensibilizare

La pacienții la care se administrează concomitent IECA și tratament de desensibilizare pentru veninuri animale, pot să apară reacții anafilactice (în unele cazuri amenințătoare de viață).

### LDL-afereza

La pacienții la care se administrează IECA concomitent cu LDL-afereză, pot să apară reacții anafilactice amenințătoare de viață.

La acești pacienți, evaluarea trebuie să includă evaluarea funcției renale, înainte și în timpul terapiei. Determinarea tensiunii arteriale pentru evaluarea răspunsului terapeutic la Tarka, trebuie făcută, întotdeauna, înainte de administrarea dozei următoare.

### Lactoza

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### Sodiu

Acest medicament conține 1,49 mmol (sau 34,3 mg) sodiu/doză. Acest lucru trebuie avut în vedere în cazul pacienților cu regim sodat controlat.

### Litiu

Combinarea litiului cu Tarka nu este recomandată.

### Sarcină

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată ca fiind esențială, pacientele care planifică să rămână însărcinate trebuie să schimbe tratamentul cu IECA cu un tratament antihipertensiv alternativ, cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

### Alăptare

Utilizarea Tarka nu este recomandată pacientelor care alăptează (vezi pct. 4.6).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### **Interacțiuni potențiale asociate administrării verapamilului**

Deoarece Tarka conține verapamil, pot apărea interacțiunile medicamentoase detaliate mai jos.

Studiile metabolice efectuate *in vitro*, au demonstrat că verapamilul este metabolizat prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C18. S-a demonstrat că verapamilul este un inhibitor al enzimelor CYP3A4 și a glicoproteinei P (P-gp).

Au fost raportate interacțiuni clinice semnificative cu inhibitori ai CYP3A4 determinând creșterea concentrațiilor plasmatice ale clorhidratului de verapamil, în timp inductorii CYP3A4 au determinat scăderea concentrațiilor plasmatice ale clorhidratului de verapamil, de aceea, pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește interacțiunile medicamentoase.

Următorul tabel prezintă o listă de interacțiuni medicamentoase posibile pe baza proprietăților farmacocinetice:

<b>Medicamente administrate în asociere</b>	<b>Posibile efecte ale altor medicamente asupra verapamilului și efecte ale verapamilului asupra altor medicamente</b>	<b>Comentarii</b>
<b>Alfa blocante</b>		
Prazosin	Crește $C_{max}$ al prazosinului (cu aproximativ 40%) fără efect asupra timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare	Efect hipotensiv suplimentar
Terazosin	Crește ASC (cu aproximativ 24%) și $C_{max}$ (cu aproximativ 25%)	
<b>Antiaritmice</b>		
Flecainidă	Efect minim asupra clearance-ului plasmatic al flecainidei (cu aproximativ 10%); clearance-ul plasmatic al verapamilului nu este influențat	Vezi secțiunea „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”.
Chinidină	Scade clearance-ul chinidinei (cu aproximativ 35%).	Hipotensiune arterială. La pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă poate să apară edem pulmonar.
<b>Antihipertensive, diuretice, vasodilatatoare</b>		
	Potențarea efectului hipotensiv	
<b>Antihistaminice</b>		
Teofilină	Scade clearance-ul teofilinei (aproximativ 20%)	La fumători clearance-ul a fost redus într-o proporție mai mică (cu aproximativ 11%)
<b>Anticonvulsivante</b>		
Carbamazepină	Crește ASC a carbamazepinei (cu aproximativ 46%) în cazul pacienților epileptici, parțial refractari la tratament.	Cresc concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei; aceasta poate să determine apariția reacțiilor adverse ale carbamazepinei, cum sunt: diplopie, cefalee, ataxie și amețeli
Fenitoină	Scade concentrațiile plasmatice ale verapamil	
<b>Antidepresive</b>		
Imipramină	Crește ASC a imipraminei (cu aproximativ 15%)	Nici un efect asupra concentrațiilor plasmatice ale metaboliților activi, desipraminei
<b>Antidiabetice orale</b>		
Gliburidă	Crește ASC (cu aproximativ 26%) și $C_{max}$ (cu aproximativ 28%)	
<b>Antigutoase</b>		
Colchicină	Crește ASC a colchicinei (de aproximativ 2 ori) și $C_{max}$ (de aproximativ 1,3 ori)	Reduceți doza de colchicină (vezi prospectul colchicinei)
<b>Antibiotice</b>		
Eritromicină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale verapamilului	



Rifampicină	Scade ASC (cu aproximativ 97%), $C_{max}$ (cu aproximativ 94%) și biodisponibilitatea orală (cu aproximativ 92%) a verapamilului.	Efectul hipotensiv poate fi redus
Telitromicină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale verapamilului	
Claritromicină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale verapamilului	
<b>Antineoplazice</b>		
Doxorubicină	Crește ASC (cu aproximativ 104%) și $C_{max}$ (cu aproximativ 61%) a doxorubicinei după administrarea orală de verapamil	La pacienții cu carcinom pulmonar cu celule mici
<b>Barbiturice</b>		
Fenobarbital	Crește clearance-ul plasmatic al verapamilului de aproximativ 5 ori	
<b>Benzodiazepine și alte anxiolitice</b>		
Buspironă	Crește ASC și $C_{max}$ ale buspironei de aproximativ 3, respectiv 4 ori.	
Midazolam	Crește ASC și $C_{max}$ ale midazolamului de aproximativ 3 ori, respectiv 2 ori.	
<b>Beta-blocante</b>		
Metoprolol	La pacienții cu angină pectorală crește ASC și $C_{max}$ ale metoprololului, cu aproximativ 32,5%, respectiv 41%	Vezi secțiunea „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”.
Propranolol	La pacienții cu angină pectorală crește ASC și $C_{max}$ ale metoprololului, cu aproximativ 65%, respectiv 94%	
<b>Glicozide tonocardice</b>		
Digitoxină	Scade clearance-ul total (cu aproximativ 27%) și clearance-ul extrarenal al digitoxinei (cu aproximativ 29%).	
Digoxină	La subiecții sănătoși: crește $C_{max}$ cu aproximativ 44%, crește concentrația la 12 ore (cu aproximativ 53%), crește concentrația plasmatică la starea de echilibru cu aproximativ 44%, crește ASC a digoxinei (cu aproximativ 50%).	Se recomandă reducerea dozei de digoxină. De asemenea, vezi secțiunea „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”.
<b>Blocantele H<sub>2</sub>-histaminergice</b>		
Cimetidină	Creșterea ASC pentru izomerul R cu aproximativ 25% și cu aproximativ 40% pentru izomerul S, respectiv scăderea clearance-ului pentru R-verapamil și S-verapamil.	Cimetidina reduce clearance-ul verapamilului la administrarea intravenoasă a verapamilului.
<b>Imunologice/Imunosupresoare</b>		
Ciclosporină	Crește ASC a ciclosporinei, crește concentrația plasmatică la starea de echilibru, $C_{max}$ cu aproximativ 45%.	
Everolimus	Everolimus: crește ASC (de aproximativ 3,5 ori) și crește $C_{max}$ (de aproximativ 2,3 ori) Verapamil: crește concentrația minimă măsurată înainte de administrarea	Pot fi necesare determinări ale concentrației și ajustări ale dozelor pentru everolimus.

	următoarei doze (de aproximativ 2,3 ori)	
Sirolimus	Crește ASC pentru sirolimus (de aproximativ 2,2 ori) Crește ASC pentru S-verapamil (de aproximativ 1,5 ori).	Pot fi necesare determinări ale concentrației și ajustări ale dozelor pentru sirolimus.
Tacrolimus	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale tacrolimus.	
<b>Hipolipemiante (inhibitori de HMG-CoA reductază)</b>		
Atorvastatină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei. Crește ASC a verapamilului cu aproximativ 43%.	
Lovastatină	Este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei. Crește ASC pentru verapamil (cu aproximativ 63%) și $C_{max}$ (cu aproximativ 32%).	
Simvastatină	Creșterea ASC și $C_{max}$ ale simvastatinei de aproximativ 2,6 ori, respectiv 4,6 ori.	
<b>Antagoniști ai serotoninei</b>		
Almotriptan	Creșterea ASC și $C_{max}$ ale almotriptanului cu aproximativ 20%, respectiv 24%.	
<b>Uricozurice</b>		
Sulfînpirazonă	Crește de 3 ori clearance-ul verapamilului, scade biodisponibilitatea cu aproximativ 60%.	Efectul hipotensiv al verapamilului poate fi redus.
<b>Anticoagulante</b>		
Dabigatran	Se preconizează că administrarea concomitentă de verapamil și dabigatran determină o creștere a concentrațiilor plasmatice de dabigatran. Trebuie exercitată precauție din cauza riscului de sângerare. La administrarea concomitentă de dabigatran etexilat (150 mg) cu verapamil cu administrare orală, $C_{max}$ și ASC ale dabigatranului au fost crescute, dar amploarea acestei variații diferă în funcție de momentul administrării și formula de verapamil. Expunerea la dabigatran a fost crescută la administrarea de verapamil 240 mg cu eliberare prelungită (creștere a $C_{max}$ cu aproximativ 90% și a ASC cu aproximativ 70%).	Se recomandă supravegherea clinică atentă la administrarea de verapamil în asociere cu dabigatran etexilat și mai ales în caz de apariție a sângerărilor, în special la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.
<b>Alte terapii cardiace</b>		
Ivabradină	Este contraindicată administrarea concomitentă a verapamilului cu ivabradină datorită efectului de	(vezi secțiunea „Contraindicații”)

	potențare a scăderii frecvenței cardiace.	
<b>Altele</b>		
Suc de grapefruit	Creșterea ASC pentru R-verapamil cu aproximativ 49% și cu aproximativ 37% pentru S-verapamil, respectiv creșterea C <sub>max</sub> pentru R-verapamil (75%) și pentru S-verapamil (51%). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și clearance-ul renal nu se modifică.	Timpul de înjumătățire la eliminare și clearance-ul renal nu sunt afectate. Prin urmare, suc de grapefruit nu trebuie ingerat cu verapamil.
<b>Preparate vegetale conținând sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>		
	Scăderea ASC pentru medicamentul de referință cu aproximativ 78% și cu aproximativ 80% pentru medicamentul de studiu, respectiv scăderea C <sub>max</sub> .	

### **Alte interacțiuni medicamentoase ale clorhidratului de verapamil și informații suplimentare despre interacțiunile medicamentoase:**

#### **Medicamente antihipertensive, diuretice, vasodilatatoare**

Cresc efectul hipotensor al Tarka.

#### **Agenți antivirali HIV**

Datorită potențialului inhibitor al metabolizării al unora dintre medicamentele antiretrovirale utilizate în infecția HIV, cum este ritonavirul, concentrațiile plasmatice ale verapamilului pot să crească. Se recomandă administrarea cu prudență sau scăderea dozei de verapamil.

#### **Litiu**

Neurotoxicitate severă determinată de litiu a fost raportată în timpul administrării concomitente de litiu și IECA, fie cu nicio modificare, fie cu o creștere a nivelurilor serice ale litiului. Cu toate acestea, adăugarea în schema de tratament clorhidratului de verapamil la pacienții aflați în tratament stabil cu litiu, administrat oral, a avut ca rezultat scăderea nivelului seric al litiului. Pacienții care primesc concomitent ambele medicamente trebuie monitorizați cu atenție.

#### **Beta-blocante intravenoase**

Beta-blocantele intravenoase nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu Tarka (vezi pct. 4.3). Verapamil administrat concomitant cu beta-blocante poate produce tulburări puternice de conducere AV, în unele cazuri bradicardie – de asemenea, poate apărea depresia cardiacă.

#### **Miorelaxante**

Efectul miorelaxantelor (cum sunt blocații neuromusculari) poate să fie potențat. Datele clinice și studiile pe animale sugerează că clorhidratul de verapamil poate potența activitatea blocantelor neuromusculare (curarizante și depolarizante). Poate fi necesară scăderea dozei de clorhidrat de verapamil și/sau doza blocantelor neuromusculare atunci când produsele medicamentoase sunt administrate concomitent.

#### **Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)**

Similar tuturor medicamentelor antihipertensive, antiinflamatoarele nesteroidiene (incluzând acidul acetilsalicilic în doză mare administrat în doze antiinflamatoare) poate să apară o scădere a efectului antihipertensiv al trandaloprilului. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale în cazul în care pacienților cărora li se administrează trandalopril le este adăugat sau întrerupt medicamentul antiinflamator nesteroidian. În plus, s-a arătat că AINS și IECA exercită un efect aditiv de creștere a kaliemiei, în timp ce funcția renală poate să scadă. Aceste efecte sunt, în principiu, reversibile și apar la pacienții cu funcție renală compromisă.

La pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie evitată administrarea IECA în asociere cu antiinflamatoare nesteroidiene, incluzând acidul acetilsalicilic, cu excepția situației în care acidul acetilsalicilic este administrat în doză mică ca inhibitor al agregării plachetare. Administrarea în asociere a acidului acetilsalicilic cu verapamil poate crește riscul apariției reacțiilor adverse ale acidului acetilsalicilic (poate crește riscul de sângerare).

### **Alcoolul etilic**

Crește concentrația plasmatică a alcoolului etilic. Crește riscul de hipotensie.

### **Inhibitori ai reductazei HMG-CoA**

Tratamentul cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu simvastatină/lovastatină) la pacienții cărora li se administrează verapamil trebuie început cu doza minimă eficientă și crescută treptat. S-a raportat creșterea riscului de apariție a miopatiei/rabdomiolizei în cazul administrării concomitente a verapamil cu doze mari de simvastatină. Trebuie luată în considerare o scădere a dozei de statină și o reajustare în funcție de concentrațiile plasmatiche ale colesterolului, dacă tratamentul cu verapamil este adăugat pacienților cărora li se administrează deja inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu simvastatină, atorvastatină sau lovastatină).

Fluvastatina, pravastatina și rosuvastatina nu sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 și este puțin probabil ca acestea să interacționeze cu verapamil.

### **Interacțiuni medicamentoase ale trandolapril**

Deoarece Tarka conține trandolapril, pot apărea interacțiunile medicamentoase detaliate mai jos:

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu  
Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu Tarka poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când Tarka este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea Tarka cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric.

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatiche de potasiu.

Heparina

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatiche de potasiu.

### **Blocantele receptorilor angiotensinei II, Aliskiren**

Datele disponibile din studiile clinice au demonstrat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin utilizarea concomitentă a IECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren este asociată cu o frecvență mai mare de apariție a evenimentelor adverse cum sunt hipotensiunea, hiperkaliemia și afectarea funcției renale (incluzând insuficiența renală acută) comparativ cu utilizarea unui singur medicament ce acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3 Contraindicații, 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și 5.1 Proprietăți farmacodinamice).

### **Antidiabetice**

Ca și IECA, administrarea concomitentă a antidiabeticelor (insulină sau agenți hipoglicemianți) pot cauza potențarea efectului hipoglicemiant, cu risc mai mare de hipoglicemie.

### **Litiu**

Trandolaprilul poate reduce eliminarea litiului. Este necesară monitorizarea frecventă a nivelului seric de litiu.

### **Aur**

Reacții nitritoide (simptomele includ înroșirea feței, greață, vărsături și hipotensiune) au fost raportate cu o frecvență rară la pacienți aflați în terapie cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) și administrare concomitentă de IECA, inclusiv Tarka.

### **Altele**

Au fost raportate reacții anafilactoide la membranele din poliacrilonitril cu flux crescut, utilizate în hemodializă la pacienții tratați cu IECA. Ca și alte antihipertensive din aceeași clasă, această combinație trebuie evitată atunci când se prescriu IECA la pacienți cu dializă renală.

Efectul hipotensor al anumitor anesteziice inhalatorii poate fi îmbunătățit prin administrare de IECA. Alopurinolul, citostaticele sau imunosupresoarele, corticosteroizii sistemici sau procainamida pot crește riscul de leucopenie, dacă sunt utilizate concomitent cu IECA.

Antiacidele pot cauza reducerea biodisponibilității IECA.

Efectul antihipertensiv al IECA poate fi redus de simpatomimetice. Pacienții necesită supraveghere atentă.

Ca toate antihipertensivele, combinația cu antidepresive triciclice și neuroleptice crește riscul de hipotensiune ortostatică.

### **Alte interacțiuni medicamentoase și informații suplimentare despre interacțiunile medicamentoase**

- *Dantrolen*: Nu se recomandă utilizarea concomitentă a verapamilului cu dantrolen.
- *Narcotice /antipsihotice*: poate să apară hipotensiune arterială ortostatică.
- *Medicamente deprimante ale cordului*: folosirea concomitentă a verapamil și a medicamentelor cardiodepresive, cum ar fi medicamentele care inhibă generarea și conducerea impulsurilor cardiace (de exemplu blocante beta-adrenergice, antiaritmice, anesteziice inhalatorii), pot produce efecte nedorite adiționale.
- *Digoxină*: utilizarea concomitentă a digoxinei și a verapamilului a determinat creșterea cu 50-75% a concentrației plasmatice a digoxinei, necesitând scăderea dozei de digoxină.
- *Hipoglicemiante*: datorită scăderii glicemiei, în cazuri individuale, poate să fie necesară, în special la începutul tratamentului, ajustarea dozei de antidiabetice sau de Tarka.
- S-a demonstrat că unele alimentele scad rata de absorbție dar nu și proporția absorbției verapamilului. De aceea, se recomandă administrarea medicamentului cu jumătate de oră înainte de micul dejun (vezi pct.4.2).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina:

Utilizarea IECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct 4.4). Utilizarea IECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână însărcinate trebuie să schimbe tratamentul cu IECA cu un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunererea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou născuții și sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Verapamilul poate inhiba contracțiile, dacă este utilizat în ultima parte a sarcinii. De asemenea, luând în considerare proprietățile farmacologice, nu pot fi excluse apariția bradicardiei și hipotensiunii la făt.

#### Alăptarea

Tarka este contraindicat pe perioada alăptării.

Verapamilul este excretat în cantități mici în laptele matern. Nu sunt disponibile date privind utilizarea trandolapril în timpul alăptării.

Pe perioada alăptării, nu se recomandă utilizarea Tarka, ci este de preferat să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau a nou-născutului prematur.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii care să vizeze efectele tratamentului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Chiar dacă nu sunt date disponibile, nu a putut fi exclusă apariția unor efecte, deoarece Tarka poate determina apariția de amețeli sau fatigabilitate.

Verapamilul poate crește nivelul alcoolului în sânge și poate încetini eliminarea lui. Prin urmare, efectele alcoolului pot fi exagerate.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse ale Tarka sunt similare cu cele ale substanțelor sale active componente sau cu ale claselor din care fac parte acestea.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt agravarea tusei, cefalee, constipație, vertij, amețeli și bufeuri (vezi tabelul de mai jos).

Reacțiile adverse raportate spontan sau observate în studiile clinice sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Pentru fiecare organ sau sistem, reacțiile adverse sunt grupate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: reacții adverse foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile), inclusiv cazurile izolate.

<b>Sistem sau organ</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări	Rare  Foarte rare  Cu frecvență necunoscută	Herpes simplex  Bronșită  Infecții respiratorii ale tractului superior – faringită, sinuzită*, rinită*, glosită* Infecții ale tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare  Cu frecvență necunoscută	Leucopenie Pancitopenie Trombocitopenie  Agranulocitoză Valori mici ale hemoglobinei Valori mici ale hematocritului Anemie hemolitică*
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente  Rare  Cu frecvență necunoscută	Hiperlipemie  Anorexie  Apetit crescut Hiperpotasemie Hipercolesterolemie Hiperglicemie Hiponatriemie Hiperuricemie Gută Valori enzimatiche anormale
Tulburări psihice	Foarte rare  Cu frecvență necunoscută	Agresivitate Anxietate Depresie Nervozitate  Insomnie Tulburări de somn* Halucinații Libidou scăzut Stare confuzională*

<b>Sistem sau organ</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli Cefalee
	Mai puțin frecvente	Tremor Somnolență
	Rare	Sincopă
	Foarte rare	Tulburări de echilibru Insomnie Parestezii sau hiperestezii Sincopă sau insuficiență circulatorie acută cu pierderea conștienței Tulburări ale gustului Hemoragie cerebrală
	Cu frecvență necunoscută	Atac ischemic tranzitoriu* Accident cerebrovascular Mioclonii Migrenă Tulburare extrapiramidală Paralizie (Tetrapareză)
Tulburări oculare	Foarte rare	Vedere anormală/încrețosată
	Cu frecvență necunoscută	Blefarită Edem conjunctiv Tulburări oculare
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
	Cu frecvență necunoscută	Tinitus



<b>Sistem sau organ</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări cardiace și tulburări vasculare	Frecvente	Bloc atrio-ventricular gradul I Bufeuri Hipotensiune arterială ortostatică Șoc Hipotensiune Înroșirea feței
	Mai puțin frecvente	Palpitații
	Foarte rare	Angină pectorală Fibrilație atrială Bloc atrio-ventricular complet Bloc atrio-ventricular nespecificat Bradicardie Stop cardiac Insuficiență cardiacă Tahicardie Fluctuații ale tensiunii arteriale
	Cu frecvență necunoscută	Infarct miocardic Bloc atrio-ventricular (stadiul II și III) Bradicardie sinusală Stop sinusal Asistole Aritmie Tahicardie ventriculară Ischemie cardiacă Electrocardiogramă anormală Hipertensiune Angiopatie Tulburări vasculare periferice Varice

<b>Sistem sau organ</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente  Foarte rare  Cu frecvență necunoscută	Tuse  Astm bronșic Dispnee Sinuzită  Bronhospasm Inflamația tractului respirator superior Congestia tractului respirator superior Tuse productivă Inflamația faringelui Durere orofaringiană Epistaxis Tulburări respiratorii
Tulburări hepato-biliare	Mai puțin frecvente  Rare  Foarte rare  Cu frecvență necunoscută	Teste hepatice anormale  Hiperbilirubinemie  Colestază Hepatită Icter  Icter colestatic*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente  Mai puțin frecvente  Foarte rare  Cu frecvență necunoscută	Constipație  Dureri abdominale/ Disconfort abdominal Diaree Tulburări gastro-intestinale nespecificate Greață  Xerostomie/gât uscat Pancreatită Vărsături  Dispepsie Gastrită Flatulență Hiperplazie gingivală Hematemeză Ileus Angioedem intestinal *

<b>Sistem sau organ</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	<p>Mai puțin frecvente</p> <p>Rare</p> <p>Foarte rare</p> <p>Cu frecvență necunoscută</p>	<p>Edem facial Prurit Erupție cutanată Hiperhidroză</p> <p>Alopecie Tulburări ale pielii nespecificate</p> <p>Edem angioneurotic (vezi pct. 4.4) Eritem multiform Dermatită Psoriazis Urticarie</p> <p>Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică Purpură Eczeme Acnee Piele atopică</p>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<p>Foarte rare</p> <p>Cu frecvență necunoscută</p>	<p>Artralгии Mialгии Slăbiciune musculară</p> <p>Durere de spate Dureri ale extremităților Osteoartrită Dureri ale oaselor Spasme musculare</p>
Tulburări renale și ale căilor urinare	<p>Mai puțin frecvente</p> <p>Rare</p> <p>Foarte rare</p> <p>Cu frecvență necunoscută</p>	<p>Poliurie</p> <p>Azotemie</p> <p>Insuficiență renală acută* (vezi pct. 4.4)</p> <p>Poliakiurie</p>
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	<p>Foarte rare</p> <p>Cu frecvență necunoscută</p>	<p>Ginecomastie Disfuncție erectilă</p> <p>Galactoree</p>

Sistem sau organ	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Dureri precordiale
	Foarte rare	Fatigabilitate Astenie Edem periferic Edem nespecificat
	Cu frecvență necunoscută	Pirexie Stare de rău Stare generală de rău
Investigații diagnostice	Foarte rare	Creșterea fosfatazei alcaline Creșterea potasemiei Creșterea transaminazelor Creșterea imunoglobulinelor Creșterea gama-glutamil-transferazei Creșterea lactat-dehidrogenazei serice Creșterea lipazei Creșterea alanin-aminotransferazei Creșterea aspartat-aminotransferazei Creșterea enzimelor hepatice
	Cu frecvență necunoscută	Creșterea creatininei serice Creșterea ureei în sânge Creșterea prolactinei în sânge

\* Indică Reacțiile Adverse raportate pentru IECA

Alte reacții adverse care nu au fost încă raportate cu privire la Tarka, dar sunt în general acceptate ca aparținând IECA:

- Tulburări cutanate și ale țesutului celular subcutanat: ocazional, reacțiile de hipersensibilitate pot fi însoțite de febră, mialgii, artralгии, eozinofilie și/sau de creșterea valorilor anticorpilor antinucleari (ANA).

Ocazional, hipotensiunea arterială simptomatică sau severă a apărut după începerea terapiei cu IECA. Aceasta apare în special la anumite grupe de risc, cum sunt pacienții care au sistemul renină-angiotensină-aldosteron stimulat.

Următoarele reacții adverse nu au fost încă raportate cu privire la Tarka, dar sunt în general acceptate ca aparținând blocantelor fenilalchilaminice ale canalelor de calciu:

- Tulburări endocrine: a fost descrisă hiperprolactinemie.
- Tulburări ale sistemului nervos: în anumite cazuri, pot să apară simptome extrapiramidale (boala Parkinson, coreoatetoză, distonie). Până în prezent, experiența clinică a arătat că aceste simptome dispar la întreruperea terapiei. Au fost raportate cazuri izolate de miastenie gravis, sindrom miastenic (cum este sindromul Eaton-Lambert) și cazuri avansate de distrofie musculară Duchenne.
- Tulburări gastro-intestinale: hiperplazia gingivală după tratamentul de lungă durată este foarte rară și reversibilă la întreruperea tratamentului.
- Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat: a fost raportată eritromelalgia. În cazuri izolate, au apărut reacții alergice cutanate cum este eritemul.
- Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui: a fost raportată galactoree.

La pacienții cu angină pectorală sau boală cerebrovasculară la care se administrează verapamil, hipotensiunea arterială severă poate determina apariția de infarct miocardic sau accident cerebrovascular.

După punerea pe piață, a fost raportat un singur caz de paralizie (tetrapareză) în legătură cu utilizarea verapamilului în asociere cu colchicină. Cauza posibilă este trecerea barierei hematoencefalice de către colchicină, datorită inhibării CYP3A4 și a P-gp de către verapamil. Nu este recomandată utilizarea concomitentă a verapamilului cu colchicina (vezi punctul 4.5).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Până în prezent, nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu această combinație medicamentoasă. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 16 mg trandolapril. Această doză nu a determinat apariția de semne sau simptome de intoleranță.

În cazul supradozării cu Tarka, pot apărea următoarele semne și simptome, datorită componentei verapamil: hipotensiune arterială, bradicardie, bloc atrio-ventricular, asistolie și inotropism negativ. Au apărut cazuri de letalitate ca urmare a supradozajului.

În cazul supradozării cu Tarka, pot apărea următoarele semne și simptome, datorită componentei IECA: hipotensiune severă, șoc, stupoare, bradicardie, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, amețeli, anxietate și tuse.

### Tratament:

După ingestia unei supradoze de Tarka, trebuie luat în considerare lavajul intestinal complet. Absorbția ulterioară de verapamil prezent în tractul gastro-intestinal trebuie prevenită prin lavaj gastric, administrarea unui adsorbant (cărbune activat) și a unui laxativ. În afară de măsurile generale de susținere ca răspuns la hipotensiunea arterială severă de exemplu menținerea unui volum sanguin circulator adecvat prin administrarea de plasmă sau de substanțe care determină expansiunea volumului plasmatic, poate fi necesară stimularea cardiacă cu medicamente inotrop pozitive, cum sunt dopamina, dobutamina sau izoprenalina.

Tratamentul supradozajului cu Tarka trebuie să fie de susținere. Tratamentul supradozajului datorat verapamilului include administrarea de calciu parenteral, stimulare beta-adrenergică și lavaj gastrointestinal. Datorită potențialului de absorbție întârziată a verapamilului cu eliberare prelungită din componenta Tarka, pacienții pot necesita spitalizare și ținare sub observație până la 48 de ore. Clorhidratul de verapamil nu poate fi eliminat prin hemodializă.

Tratamentul recomandat pentru supradozajul cu verapamil este perfuzia intravenoasă cu soluție izotonă de clorură de sodiu. Dacă apare hipotensiunea, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. Dacă este disponibil, se recomandă tratamentul perfuzabil cu angiotensină-2 și/sau catecolamine administrate intravenos. Dacă ingestia de medicament a fost recentă, trebuie luate măsuri de eliminare a trandolaprilului (de exemplu: emeză, lavaj gastric, administrarea de adsorbanti și de sulfat de sodiu). Nu se știe dacă trandolaprilul (sau metabolitul său activ trandolaprilat) poate fi eliminat prin

hemodializă. În caz de bradicardie rezistentă la terapie, se recomandă montarea unui pacemaker. Trebuie monitorizate frecvent semnele vitale, electroliții serici și concentrația de creatinină.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinații - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09BB10.

Tarka este o combinație fixă între un blocant al canalelor de calciu, verapamil care scade frecvența cardiacă și un IECA - trandolapril.

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

##### Verapamil

Acțiunea farmacologică a verapamilului se datorează inhibării influxului de calciu prin canalele lente ale membranei celulare a celulelor musculare netede vasculare și ale celulelor sistemului de conducere și contractile de la nivelul cordului.

Mecanismul de acțiune al verapamilului determină următoarele efecte:

##### - *Vasodilatație arterială*

Verapamilul scade tensiunea arterială atât în repaus cât și la un anumit grad de efort prin dilatarea arteriolelor periferice.

Această scădere a rezistenței totale periferice (post sarcină) scade necesarul miocardic de oxigen și consumul de energie.

##### - *Scăderea contractilității miocardice*

Activitatea inotrop negativă a verapamilului poate fi compensată prin scăderea rezistenței totale periferice. Indexul cardiac nu va fi scăzut decât la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă preexistentă.

Verapamilul nu interferează cu reglarea simpatică a cordului, deoarece nu blochează receptorii beta-adrenergici.

De aceea, bronhospasmul sau afecțiunile similare, nu reprezintă contraindicații pentru verapamil.

##### Trandolapril

Trandolaprilul inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA).

Renina este o enzimă endogenă sintetizată de rinichi și eliberată în circulație unde transformă angiotensinogenul în angiotensină I, o decapeptidă relativ inactivă.

Angiotensina I este apoi convertită de către enzima de conversie a angiotensinei, o peptidildipeptidaza, în angiotensină II. Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic, responsabil pentru vasoconstricția arterială și pentru creșterea tensiunii arteriale, precum și pentru stimularea secreției de aldosteron de către glanda corticosuprarenală. Inhibarea ECA determină scăderea concentrației plasmatice a angiotensinei II, care determină scăderea activității vasoconstrictoare și scăderea secreției de aldosteron. Cu toate că scăderea acestuia din urmă este mică, poate să apară o mică creștere a concentrației plasmatice a potasiului, însoțită de pierderi de sodiu și fluide. Oprirea feed-back-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină determină o creștere a activității reninei plasmatice.

O altă funcție a enzimei de conversie este degradarea bradichininei, o chinină puternic vasodilatatoare, la metaboliți inactivi. De aceea, inhibarea ECA determină o creștere a activității sistemului kalikrein kininei circulante și locale, care contribuie la vasodilatația periferică prin activarea sistemului prostaglandinelor. Este posibil ca acest mecanism să fie implicat în efectul hipotensiv al IECA și să fie responsabil pentru anumite reacții adverse. La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea IECA determină scăderea tensiunii arteriale ortostatice și în clinostatism, în aceeași măsură, fără creșterea compensatorie a alurii ventriculare. Rezistența arterială periferică este scăzută cu nici o modificare sau

cu creșterea fracției de ejeție. Există o creștere a fluxului sanguin renal, iar rata filtrării glomerulare este, în general, nemodificată. Obținerea unei scăderi optime a tensiunii arteriale poate necesita, la unii pacienți, mai multe săptămâni de tratament. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. Întreruperea bruscă a tratamentului nu a fost asociată cu o creștere rapidă a tensiunii arteriale.

Efectul antihipertensiv al trandolaprilului se instalează după o oră de la administrare și durează cel puțin 24 ore, iar trandolaprilul nu interferă cu pattern-ul circadian al tensiunii arteriale.

### Tarka

Nici studiile la animal, nici cele la voluntari sănătoși nu au putut demonstra interacțiuni farmacocinetice sau interacțiuni între verapamil și trandolapril.

De aceea, activitatea sinergică observată la aceste două medicamente se datorează acțiunilor farmacodinamice complementare.

În studiile clinice, Tarka a fost mai eficace în scăderea tensiunii arteriale crescute decât oricare dintre cele două substanțe active, singure.

În studiile pe termen lung, Tarka a dovedit siguranță și bună tolerabilitate.

### *Efecte observate la pacienți hipertensivi cu boala coronariană:*

În Studiul internațional efectuat cu Verapamil/Trandolapril (INVEST), randomizat, deschis, orb, efectuat la 22576 de pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste, cu hipertensiune cunoscută și boală coronariană criteriul final principal de evaluare a fost investigarea mortalității și morbidității terapiei cu verapamil comparativ cu o terapie cu atenolol. Subiecților din ambele grupuri li s-au administrat doze ajustate până la doza maximă tolerată și/sau tratament antihipertensiv în afara studiului. Trandolapril a fost recomandat la toți pacienții cu insuficiență renală, diabet zaharat sau insuficiență cardiacă indiferent de grupul de tratament. Perioada medie de urmărire a fost de 2,7 ani. Strategia de tratament cu verapamil a fost echivalentă cu strategia de tratament cu atenolol în prevenirea mortalității de orice cauză, infarct miocardic sau accident vascular cerebral la pacienții cu hipertensiune arterială și boală coronariană. Controlul tensiunii arteriale a fost similar pentru ambele grupuri în cei 2 ani de urmărire. Mai mult de 80% din pacienți au avut nevoie de asocierea a 2 sau mai multe medicamente pentru controlul tensiunii arteriale. Trandolapril a fost administrat ca terapie alternativă la 63% din pacienți în grupul tratat cu verapamil și la 52% din pacienți în grupul tratat cu atenolol. Mai mult de 70% din totalul pacienților incluși în studiul INVEST au atins valoarea țintă a tensiunii arteriale < 140/90 mm Hg. Pacienții cu risc crescut cum sunt cei cu diabet zaharat sau boală renală, au trebuit să atingă valori mai mici ale tensiunii arteriale pentru a fi considerați controlați. În general, reacțiile adverse raportate au fost minime și similare ca frecvență între cele două grupuri, cu scheme terapeutice diferite.

### *Studii la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică*

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a IECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți IECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, IECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

*Studii la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.)*

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un IECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul din cauze cardiovasculare și accidentul vascular cerebral au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Tarka

Comprimatele Tarka sunt comprimate filmate și conțin un înveliș astfel realizat încât să asigure eliberarea susținută a clorhidratului de verapamil și separat un înveliș destinat eliberării imediate a trandolaprilului.

Deoarece nu există interacțiuni farmacocinetice cunoscute între verapamil și trandolapril sau trandolaprilat, parametrii farmacocinetici ai fiecăreia dintre cele două substanțe active sunt valabili și pentru combinația fixă.

### Verapamil

Clorhidratul de verapamil este un amestec racemic constând în părți egale de enantiomer R și enantiomer S. Verapamil este metabolizat extensiv. Norverapamilul este unul dintre cei 12 metaboliți identificați în urină, are 10% până la 20% din activitatea farmacologică a verapamilului și reprezintă 6% din medicamentul eliminat. Concentrațiile plasmatică la echilibru ale norverapamilului și verapamilului sunt similare. Starea de echilibru este atinsă după 3-4 zile, în cazul administrării unei doze pe zi.

### *Absorbție*

Mai mult de 90% din verapamil este absorbit rapid din intestinul subțire după administrare orală. Biodisponibilitatea sistemică medie a compusului nemodificat după o singură doză de verapamil cu eliberare imediată este de 22%, iar cea a verapamil cu eliberare prelungită este de aproximativ 33%, datorită unui metabolism extensiv la primul pasaj hepatic. Biodisponibilitatea este de aproximativ 2 ori mai mare la administrarea repetată. Nivelurile plasmatică maxime ale verapamilului sunt atinse în 1-2 ore după administrarea formulării cu eliberare imediată și în 4-5 ore după administrare formulării cu eliberare întârziată. Concentrația plasmatică maximă a norverapamilului este atinsă după aproximativ 1 oră și respectiv 5 ore de la administrarea formulării cu eliberare imediată și respectiv a celei cu eliberare întârziată. Prezența alimentelor nu are nici un efect asupra biodisponibilității verapamilului.

### *Distribuție*

Verapamilul este larg distribuit în țesuturi, volumul de distribuție variind între 1,8 – 6,8 L/kg la subiecții sănătoși. Legarea verapamilului de proteinele plasmatică este de aproximativ 90%.

### *Metabolizare*

Verapamilul este extensiv metabolizat. Studiile metabolice *in vitro* indică faptul că verapamilul este metabolizat de către citocromul P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C18. La subiecții sănătoși, clorhidratul de verapamil administrat oral este supus unui metabolism hepatic extensiv, fiind identificați 12 metaboliți, majoritatea fiind prezenți doar în urme. Metaboliții majori identificați sunt diferiți N- sau O- derivați dezalchilați. Dintre acești metaboliți, doar norverapamilul are un efect farmacologic apreciabil (aproximativ 20% din cel al compusului-părinte), observat pe un studiu pe câini.



### *Eliminare*

După administrări repetate, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al verapamilului este de 8 ore.

Aproximativ 50% din doza administrată este eliminată renal în 24 ore, 70% în 5 zile. Până la 16% din doză este excretată prin fecale. Aproximativ 3- 4% din doza excretată renal este eliminată sub formă de medicament nemodificat. Clearance-ul total al verapamilului este aproape la fel de mare ca și fluxul sanguin hepatic, aproximativ 1L/h/kg (interval: 0,7 – 1,3 L/h/kg).

### **Grupe speciale de pacienți**

*Copii și adolescenți:* sunt disponibile informații limitate referitoare la farmacocinetica în categoria populației pediatrice. După administrarea intravenoasă, timpul de înjumătățire mediu al verapamilului a fost de 9,17 ore și clearance-ul mediu a fost de 30 L/h, în timp ce pentru un adult de 70 kg, este de aproximativ 70 L/h. Concentrațiile plasmatice la echilibru par să fie mai ceva mai mici la populația pediatrică după administrarea orală, în comparație cu cele observate la adulți.

*Vârstnici:* Vârsta poate afecta farmacocinetica verapamilului la pacienții hipertensivi. Timpul de înjumătățire la eliminare poate fi prelungit la vârstnici. S-a demonstrat că efectul antihipertensiv al verapamilului nu este dependent de vârstă.

*Insuficiență renală:* Funcția renală alterată nu are nici un efect asupra farmacocineticii verapamilului, după ce s-a arătat în studiile comparative la pacienții cu insuficiență renală în stadiu final și subiecții cu rinichi sănătoși. Verapamilul și norverapamilul nu sunt eliminate semnificativ prin hemodializă.

*Insuficiență hepatică:* Biodisponibilitatea și timpul de înjumătățire al verapamilului este prelungit la pacienții cu funcție hepatică alterată, datorită clearance-ului oral mai mic și datorită unui volum de distribuție mai mare. Cu toate acestea, la pacienții cu disfuncție hepatică compensată farmacocinetica verapamilului este nemodificată.

### Trandolapril

Trandolaprilul este hidrolizat la metabolitul activ diacid, trandolaprilat. La administrarea de doze multiple de trandolapril, concentrația la echilibru de trandolaprilat este atinsă în aproximativ patru zile, atât la voluntari sănătoși cât și la pacienți hipertensivi, tineri sau vârstnici.

### *Absorbție*

După administrarea orală, trandolaprilul se absoarbe rapid. Concentrațiile plasmatice maxime de trandolapril sunt atinse în aproximativ o oră după administrare. Biodisponibilitatea absolută a trandolapril este de aproximativ 10%. Absorbția este 40-60% din doză și este independentă de ingestia de alimente. Valorile mediane maxime ale concentrației plasmatice de trandolapril sunt atinse după 3 până la 8 ore. Biodisponibilitatea absolută a trandolaprilat după administrarea de trandolapril este de aproximativ 13%. Alimente nu afectează C<sub>max</sub> sau ASC ale trandolaprilat.

### *Distribuție*

Trandolaprilul se elimină rapid din plasmă, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al trandolaprilului este sub 1 oră.

Trandolaprilul este hidrolizat în plasmă la trandolaprilat, un inhibitor specific al enzimei de conversie a angiotensinei. Procentul de trandolaprilat format este independent de ingestia de alimente. Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a trandolaprilatului este 4-6 ore.

Biodisponibilitatea absolută a trandolaprilatului, după o doză de trandolapril este de 13%.

Trandolaprilatul se leagă de proteinele plasmatice într-un procent de peste 80%. Volumul de distribuție al trandolapril este de aproximativ 18 litrii. Trandolaprilatul are mare afinitate față de ECA și acesta este un proces saturabil.

Legarea de proteinele plasmatică a trandolaprilatului este dependentă de concentrație și variază de la 65% la 1000 ng/ml până la 94% la 0,1 ng/ml indicând saturația legării de proteinele plasmatică la concentrație crescută.

#### *Metabolizare*

Trandolapril este hidrolizat de esteraze la metabolitul activ diacid, trandolaprilat.

#### *Eliminare*

La voluntarii sănătoși, trandolapril dispare rapid din plasmă cu un timp de înjumătățire mediu mai mic de o oră. După administrarea mai multor prize unice zilnice, concentrația plasmatică a trandolaprilatului la starea de echilibru se atinge după aproximativ 4 zile atât la voluntarii sănătoși cât și la pacienții tineri și vârstnici cu hipertensiune arterială.

La concentrația de echilibru, timpul efectiv de înjumătățire plasmatică prin eliminare al trandolaprilat este între 15 și 23 ore, implicând o mică parte din medicamentul administrat.

După administrarea orală a trandolaprilului marcat radioactiv, o treime din trandolaprilul marcat radioactiv se regăsește în urină și două treimi în materiile fecale. Aproximativ 9-14% din cantitatea de trandolapril administrată se elimină sub formă de trandolaprilat în urină. O cantitate neglijabilă de trandolapril nemodificat este eliminată prin urină (<0,5%). Clearance-ul plasmatic total al trandolapril și trandolaprilat după administrarea unei doze i.v. de 2 mg este în jur de 52 litrii pe oră, respectiv 7 litrii pe oră. Clearance-ul renal al trandolaprilatului variază între 0,15 și 4 litrii pe oră, dependent de doză.

#### *Grupe speciale de pacienți*

*Copii și adolescenți:* Farmacocinetica trandolapril nu a fost evaluată la pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani.

*Vârstnici:* Farmacocinetica trandolapril a fost investigată la pacienți vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani) de ambele sexe. Concentrațiile plasmatică ale trandolapril sunt crescute la pacienții vârstnici hipertensivi. Dar concentrațiile plasmatică de trandolaprilat și inhibarea activității ECA este similară atât la pacienții tineri hipertensivi, cât și la cei vârstnici.

*Rasă:* Diferențele farmacocinetice nu au fost evaluate în funcție de rasă.

*Insuficiență renală:* Comparativ cu subiecții normali, concentrațiile plasmatică ale trandolapril și trandolaprilat sunt de aproximativ două ori mai mari și clearance-ul renal este redus cu aproximativ 80% la pacienții cu clearance-ul creatininei sun 30 ml/min și la pacienți hemodializați. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

*Insuficiență hepatică:* După administrarea orală la pacienți cu ciroză hepatică ușoară până la moderată, datorată alcoolului, concentrațiile plasmatică ale trandolapril și trandolaprilat au fost de nouă respectiv două ori mai mari comparativ cu cele atinse la subiecții sănătoși, dar inhibarea activității ECA nu a fost afectată. Scăderea dozelor trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La animale, efectele de toxicitate generală au fost observate doar la expuneri care au fost suficient de mari comparativ cu expunerea maximă la om, pentru a evalua siguranța la om. Evaluarea genotoxicității nu a arătat nici un fel de riscuri la om.

Studiile la animal au arătat că IECA tind să aibă reacții adverse asupra dezvoltării tardive a fătului, determinând moartea acestuia și malformații congenitale, în special la nivelul craniului. Se pare că aceste malformații craniene se datorează activității farmacologice a acestor medicamente și sunt legate de oligohidramniosul determinat de IECA. De asemenea, aceste anomalii se pot datora parțial și ischemiei determinate de hipotensiunea maternală și scăderii irigației sanguine placentare care conduce la scăderea aportului de oxigen și substanțe nutritive către făt.

Nu sunt dovezi privind potențialul carcinogenetic pentru trandolapril sau verapamil.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

<b><i>Strat de trandolapril</i></b>
Amidon de porumb
Lactoză monohidrat
Povidonă K25
Hipromeloză 6 mPa.s
Stearil fumarat de sodiu
<b><i>Strat de verapamil</i></b>
Celuloză microcristalină
Alginat de sodiu
Povidonă K30
Stearat de magneziu
Apă purificată
<b>Film</b>
Opadry pink OY-S-24943: <ul style="list-style-type: none"><li>- hipromeloză 6 mPa.s</li><li>- hipromeloză 15 mPa.s</li><li>- hidroxipropilceluloză</li><li>- macrogol 400</li><li>- macrogol 6000</li><li>- talc</li><li>- dioxid de siliciu coloidal anhidru</li><li>- docusat de sodiu</li><li>- dioxid de titan</li><li>- oxid roșu de fer (E 172)</li><li>- oxid galben de fer (E 172)</li><li>- oxid negru de fer (E 172)</li></ul>
Opadry yellow OY-S-22949: <ul style="list-style-type: none"><li>- hipromeloză 6 mPa.s</li><li>- hipromeloză 15 mPa.s</li><li>- hidroxipropilceluloză</li><li>- macrogol 400</li><li>- macrogol 6000</li><li>- talc</li><li>- dioxid de siliciu coloidal anhidru</li><li>- docusat de sodiu</li><li>- dioxid de titan</li><li>- oxid rosu de fer (E 172)</li><li>- oxid galben de fer (E 172)</li></ul>

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC-PVDC/Al a 14 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 5 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 4 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 7 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 20 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

VIATRIS HEALTHCARE LIMITED

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12644/2019/01-07

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai, 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .