

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тарка 180 mg/2 mg таблетки с изменено освобождаване
Tarka 180 mg/2 mg modified-release tablets

20060838

BG/MA/MP-92217

13-08-2018

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка двуслойна таблетка с изменено освобождаване съдържа съответно:
Верапамил хидрохлорид (*verapamil hydrochloride*) 180 mg и трандолаприл (*trandolapril*) 2 mg

Помощни вещества: всяка двуслойна таблетка 180 mg/2 mg съдържа до 107 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване

Тарка 180 mg/2 mg таблетки с изменено освобождаване
Розови на цвят, с овална форма, гравирани със '182' от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тарка е показан за лечение на есенциална хипертония при пациенти, чието кръвно налягане е нормализирано с отделните активни вещества в същото отношение на дози или при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с трандолаприл или верапамил монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Възрастни пациенти

Обичайната дозировка е една таблетка дневно.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Тарка при деца и юноши все още не е установена. Следователно употребата не се препоръчва в тази възрастова група.

Пациенти в старческа възраст

Тарка е проучван при ограничен брой пациенти в старческа възраст с хипертония. Фармакокинетичните данни показват, че системната бионаличност при пациентите в старческа възраст е по-висока в сравнение с тази при по-младите хипертоници. Някои пациенти в старческа възраст може да проявят по-изявен ефект на намаляване на кръвното налягане в сравнение с други (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).



Начин на приложение

Таблетките трябва да бъдат погълнати цели, най-добре сутрин с вода и след нахранване.

4.3 Противопоказания

Тарка е противопоказана при:

- Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества изброени в точка 6.1
- Употреба при деца и юноши (<18 години)
- Пациенти, които едновременно се лекуват с интравенозен β -адренорецепторен антагонист (по изключение в интензивно отделение)

Поради активното вещество верапамил хидрохлорид, Тарка е противопоказана при:

- Кардиогенен шок
- AV-блок II или III степен (с изключение при пациенти с функциониращ изкуствен пейсмейкър)
- Синдром на болния синусов възел (с изключение на пациенти с функциониращ изкуствен пейсмейкър)
- Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване по-ниска от 35% и/или белодробно вклинено налягане над 20 mmHg
- Предсърдно мъждене/трептене, при наличие на допълнителен проведен път (напр. WPW-синдром, Lown-Ganong-Levine синдром). Тези пациенти са изложени на риск от развитие на камерна тахикардия включително камерно мъждене, ако се приложи верапамил хидрохлорид
- Комбинация с ивабрадин (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“)

Поради активното вещество трандолаприл, Тарка е противопоказана при:

- Анамнеза за ангиоедем, свързан с приложението на ACE-инхибитор
- Наследствен/идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба” и точка 4.6 “Фертилитет, бременност и кърмене”)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Диализа
- Едновременната употреба на Тарка с алискирен-съдържащи лекарствени продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“ и 5.1 „Фармакодинамични свойства“)
- Чернодробна цироза с асцит
- Едновременна употреба със сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради активното вещество трандолаприл, следните предупреждения се отнасят за Тарка:

Ангиоедем

Трандолаприл може да причини ангиоедем, което включва подуване на лицето, крайниците, езика, глотиса и/или ларинкса. За ACE-инхибиторите е показано, че причиняват по-висока честота на ангиоедем при афроамериканци, отколкото при пациенти с не-афроамерикански произход. Рискът от ангиоедем може да бъде повишен при пациенти, които са на съпътстващо лечение с инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) (вж. точка 4.5).

Интестинален ангиоедем също е съобщаван при пациенти лекувани с ACE-инхибитори. Това трябва да се има предвид при пациенти на лечение с трандолаприл, които получат коремна болка (с или без гадене или повръщане).



Пациенти с ангионевротичен оток трябва незабавно да преустановят терапията с трандолаприл и да бъдат наблюдавани до отзвучаване на отока.

Ангионевротичен оток на лицето обикновено отзвучава спонтанно. Оток не само на лицето, но и на глотиса може да бъде живото-застрашаващ поради риска от запушване на дихателните пътища. Ангионевротичен оток на езика, глотиса или ларинкса налага незабавно подкожно прилагане на 0,3-0,5 ml разтвор на адреналин (1:1 000) заедно с други терапевтични мерки, които са подходящи.

Комбинацията на трандолаприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишения риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приемането на последната доза трандолаприл. Ако се спре лечението със сакубитрил/валсартан, лечението с трандолаприл не трябва да се започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на други NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) и ACE инхибитори може също да увеличи риска от ангиоедем (вж. точка 4.5). Поради това е необходима внимателна оценка на съотношението полза/риск преди започване на лечение с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) при пациенти на трандолаприл.

Пациенти с реноваскуларна хипертония

ACE-инхибиторите могат да бъдат използвани до прилагане на процедура за излекуване на реноваскуларната хипертония или в случай, че процедурата не може да бъде извършена. Рискът от тежка артериална хипотония и бъбречна недостатъчност е увеличен, когато пациенти с предшестваща едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия са на терапия с ACE-инхибитори. Диуретиците може да увеличат риска допълнително. Включително при малки промени в серумния креатинин може да има загуба на бъбречна функция дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия. При тези пациенти лечението трябва да бъде започнато с ниски дози, с постепенно титриране на дозата в болнични условия под постоянно медицинско наблюдение. Диуретичната терапия трябва да бъде спряна и да се мониторира в началните седмици на лечението бъбречната функция и серумния калий.

Бъбречно увреждане

При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min може да се наложи намаляване на дозата на трандолаприл. Оценката на пациенти с хипертония трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция.

При пациенти с бъбречна недостатъчност, застойна сърдечна недостатъчност или двустранна стеноза на бъбречната артерия, или едностранна стеноза на бъбречната артерия при лица с единствен функциониращ бъбрек (напр. пациенти с трансплантиран бъбрек) съществува риск от увреждане на бъбречната функция. При някои пациенти с хипертония, които са без видимо предхождащо бъбречно заболяване, може да се повиши уреята в кръвта и серумния креатинин, когато трандолаприл се приема едновременно с диуретик.

Протеинурия

Протеинурия може да се появи, особено при пациенти със съществуващо увреждане на бъбречната функция или при отн осително високи дози на ACE-инхибитори.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.



АСЕ-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хиперкалиемия

По време на лечението с АСЕ-инхибитор може да настъпи хиперкалиемия. Пациентите с риск от развитие на хиперкалиемия включват пациенти с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хипоалдостеронизъм или такива, използващи съпътстващо лечение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта; или при пациенти, които приемат други активни вещества, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол). Ако съпътстващата употреба на посочените по-горе лекарства се счита за подходяща, редовно проследяване на серумния калий се препоръчва (вж. точка 4.5).

Кашлица

По време на лечението с АСЕ-инхибитор може да се появи суха и непродуктивна кашлица, която изчезва след прекратяване на терапията.

Бременност

Терапия с АСЕ-инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаване на лечението с АСЕ-инхибитори не се счита за крайно необходимо, терапията на пациентите, които планират забременяване, трябва да се смени с алтернативни антихипертензивни лекарствени продукти с доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точка 4.3 “Противопоказания” и точка 4.6 “Фертилитет, бременност и кърмене”).

Кърмене

Употребата на Тарка по време на кърмене не се препоръчва (вж. точка 4.6 “Фертилитет, бременност и кърмене”).

Симптоматична хипотония

При пациенти с неусложнена хипертония е наблюдавана симптоматична хипотония след началната доза трандолаприл, както и след повишаване на дозата на трандолаприл. Това е вероятно да настъпи при пациенти, които са с обемен или солеви дефицит от продължителна диуретична терапия, ограничение на солта в диетата, пациенти на диализа, с диария или повръщане. Следователно при тези пациенти диуретичната терапия трябва да бъде спряна и обемият и/или солеви дефицит трябва да бъде коригиран, преди започване на лечение с трандолаприл.

Агранулоцитоза и потискане на костния мозък

При пациенти, които са приемали АСЕ-инхибитори, са наблюдавани агранулоцитоза и потискане на костния мозък. Изглежда рискът за неутропения е дозо- и типово- свързан и зависи от клиничния статус на пациента. Тези реакции са били по-чести при пациенти с бъбречно увреждане, най-вече при болести на съединителната тъкан. Въпреки това е необходимо редовно проследяване на броя на белите кръвни клетки и нивата на белтъка в урината при пациенти със съдова колагеноза (напр. лупус еритематозус и склеродермия), особено ако тези заболявания са свързани с увредена бъбречна функция и съпътстваща терапия с кортикостероиди и антиметаболити. Това състояние е обратимо след прекъсване на АСЕ-инхибитора.

Аортна стеноза/обструкция на изходящия кръвен поток

Трандолаприл не трябва да се използва при пациенти с аортна стеноза или обструкция на изходящия кръвен поток.

Увредена чернодробна функция



Тъй като трандолаприл е прекурсор, който се метаболизира до неговия активен метаболит в черния дроб, особено внимание и стриктно мониториране трябва се прилага при пациенти с увредена чернодробна функция.

Операция/Анестезия

При пациенти подложени на хирургична операция или по време на анестезия с лекарства причиняващи хипотония, трандол април може вторично да блокира образуването на ангиотензин II вторично на компенсаторното освобождаване на ренин.

Десенсибилизация

Анафилактични реакции (в някои случаи живото-застрашаващи) може да се развият при пациенти на лечение с АСЕ-инхибитор и едновременна десенсибилизация срещу животински отрови.

LDL Афереза

Живото-застрашаващи анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти на LDL-афереза, които приемат по същото време АСЕ-инхибитори.

Поради активното вещество верапамил, следните предупреждения се отнасят до Тарка:

Остър миокарден инфаркт

Поради активното вещество верапамил да се използва с повишено внимание при пациенти с остър миокарден инфаркт усложнен с брадикардия, изразена хипотония или левокамерна дисфункция.

Сърдечен блок / AV блок I степен / Брадикардия / Асистолия

Верапамил хидрохлорид повлиява AV и SA възлите и удължава AV проводното време. Да се използва с повишено внимание, тъй като развитието на втора или трета степен AV блок (противопоказание) или унифасцикуларен, бифасцикуларен или трифасцикуларен бедрен блок изисква спиране на следващите дози или спиране на верапамил хидрохлорид и започване на друга подходяща терапия, ако е необходимо.

Верапамил хидрохлорид повлиява AV и SA възлите и рядко може да причини втора или трета степен AV блок, брадикардия и в крайни случаи асистолия. Това е по-вероятно да настъпи при пациенти със синдром на болния синусов възел (болест на SA възела), което е по-често при възрастни пациенти.

Асистолията при пациенти, които нямат синдром на болния синусов възел, обикновено е с кратка продължителност (няколко секунди или по-малко), със спонтанно връщане към AV нодален или нормален синусов ритъм. Ако това не се случи бързо, трябва незабавно да се започне подходящо лечение. Вижте точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“.

Бета-адренергични блокери

Взаимно потенциране на сърдечно-съдовите ефекти (по-висока степен AV блок, по-висока степен понижаване на сърдечната честота, индуциране на сърдечна недостатъчност и потенциране на хипотония). Асимптоматична брадикардия (36 удара/минута) с предсърден пейсмейкър е наблюдавана при пациент получаващ едновременно очни капки тимолол (бета-адренергичен блокер) и перорален верапамил хидрохлорид.

Дигоксин

Ако верапамил се прилага едновременно с дигоксин, да се намали дозата на дигоксин. Вижте точка 4.5 „Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“.

Сърдечна недостатъчност

Поради активното вещество верапамил, пациенти със сърдечна недостатъчност с фракция на изтласкване по-висока от 35% трябва да бъдат в компенсирано състояние, преди започване на лечение с Тарка и трябва да бъдат лекувани адекватно през цялото време.



Хипотония

При някои пациенти, които вече получават диуретично лечение, особено ако това лечение е започнато наскоро, спадането на кръвното налягане при започване на лечението с трандолаприл може да бъде прекалено силно изразено.

HMG-CoA редуктазни инхибитори („Статини“) – вижте точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“.

Нарушения на нервно-мускулното предаване

Заболявания, при които е засегнато нервно-мускулното предаване (миастения гравис, синдром на Lambert-Eaton, напреднала мускулна дистрофия на Дюшен)

Други

Специални пациентски популации

Безопасността и ефикасността на Тарка при деца и юноши все още не е установена. Затова употребата в тази възрастова група не се препоръчва.

Бъбречно увреждане

Въпреки че при големи сравнителни проучвания е показано, че увредената бъбречна функция няма ефект върху фармакокинетиката на верапамил при пациенти с бъбречна недостатъчност в краен стадий, няколко доклади за отделни случаи предполагат, че верапамил трябва да се използва внимателно и със стриктно мониториране при пациенти с увредена бъбречна функция.

Верапамил не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Да се използва с повишено внимание при сериозно увредена чернодробна функция (вижте също така точка „Терапевтични показания“ при чернодробно увреждане).

Лактоза

Лекарството съдържа лактоза, затова пациенти с редки наследствени форми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 1,12 mmol (или 25,77 mg) натрий на доза. Да се има предвид при пациенти на натрий контролирана диета.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени взаимодействия на верапамил

Поради активното вещество верапамил хидрохлорид са възможни следните взаимодействия при прилагане на Тарка:

In vitro метаболитни изпитвания показват, че верапамил се метаболизира от цитохром P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. Верапамил е показал, че е инхибитор на CYP3A4 ензимите и Р-грюкопротеин (Р-gp). Клинично значими взаимодействия са докладвани с инхибитори на CYP3A4, които причиняват повишаване на плазмените нива на верапамил, докато индукторите на CYP3A4 са причинили намаляване на плазмените нива на верапамил, поради което пациентите трябва да бъдат наблюдавани за лекарствени взаимодействия.

Следващата таблица предоставя списък на възможни лекарствени фармакокинетични причини:



Потенциални взаимодействия		
Едновременно приемано лекарство	Потенциален ефект върху верапамил или едновременно приеманото лекарство	Коментар
Алфа блокери		
Празозин	↑ празозин C_{max} (~40%) без ефект върху полуживота	Адитивен хипотензивен ефект.
Теразозин	↑ теразозин AUC (~24%) и C_{max} (~25%)	
Антиаритмици		
Флекаинид	Минимален ефект върху плазмения клирънс на флекаинид (<~10%); няма ефект върху плазмения клирънс на верапамил	Вижте точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“
Хинидин	↓ клирънсът на перорален хинидин (~35%)	Хипотония. Белодробен оток може да настъпи при пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
Антиастматични средства		
Теофилин	↓ на перорален и системен клирънс ~20%	Редукцията на клирънса е намалена при пушачи (~11%)
Антиконвулсанти / Антиепилептици		
Карбамазепин	↑ карбамазепин AUC (~46%) при пациенти с рефрактерна епилепсия	Повишени нива на карбамазепин Това може да причини странични ефекти на карбамазепин като диплопия, главоболие, атаксия или световъртеж.
Фенитоин	↓ плазмени концентрации на верапамил	
Антидепресанти		
Имипрамин	↑ имипрамин AUC (~15%)	Няма ефект върху нивото на активния метаболит, дезипрамин
Антидиабетни		
Глибурид	↑ глибурид C_{max} (~28%), AUC (~26%)	
Антиподагрозни		
Колхицин	↑ AUC на колхицин (~ 2.0-пъти) и C_{max} (~1.3-пъти)	Да се намали дозата на колхицин (вижте продуктовата информация за колхицин)
Антиинфекциозни		
Кларитромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	



Еритромицин	Възможно ↑ нивата на верапамил	
Рифампицин	↓ верапамил AUC (~97%), C _{max} (~94%), бионаличност (~92%)	Ефектът на понижване на кръвното налягане може да е намален.
Телитромицин	Възможно ↑ в нивата на верапамил	
Антинеопластични		
Доксорубицин	↑ доксорубицин AUC (104%) и C _{max} (61%)	При пациенти с дребноклетъчен белодробен рак
Барбитурати		
Фенобарбитал	↑ клирънс на перорален верапамил (~5 пъти)	
Бензодиазепини и други анксиолитици		
Бузпирон	↑бузпирон AUC, C _{max} с ~3,4 пъти	
Мидазолам	↑ мидазолам AUC (~3 пъти) и C _{max} (~2 пъти)	
Бета блокери		
Метопролол	↑ метопролол AUC (~32,5%) и C _{max} (~41%) при пациенти със стенокардия	Вижте точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“
Пропранолол	↑ пропранолол AUC (~65%) и C _{max} (~94%) при пациенти със стенокардия	
Сърдечни гликозиди		
Дигитоксин	↓ общият клирънс на дигитоксин (~27%) и извънбъбречен клирънс (~29%)	
Дигоксин	Здрави лица: ↑ дигоксин C _{max} (~44%), ↑ дигоксин C _{12h} (~53%), ↑ дигоксин C _{ss} (~44%) and ↑ дигоксин AUC (~50%)	Да се намали дозата на дигоксин. Вижте също точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“
H2 рецепторни антагонисти		
Циметидин	↑ AUC на R- (~25%) а S- (~40%) верапамил със свързано ↓ на клирънса на R- и S-верапамил	
Имунологични / Имуносупресори		
Циклоспорин	↑ циклоспорин AUC, C _{ss} , C _{max} с ~45%	
Еверолимус	Еверолимус: ↑ AUC (~3,5 пъти) и ↑ C _{max} (~2,3 пъти); Верапамил: ↑ C _{through} (~2,3 пъти)	Може да е необходимо определяне на концентрациите и корекция на дозите на еверолимус
Сиролимус	Сиролимус: ↑ AUC (~2,2 пъти);	Може да е необходимо



	S-верапамил: ↑ AUC (~1,5 пъти)	определяне на концентрациите и корекция на дозите на сиролимус
Такролимус	Възможно ↑ нивата на такролимус	
Липидо-понижаващи (HMG-CoA редуктазни инхибитори)		
Аторвастатин	Възможно ↑ нивата на аторвастатин; ↑ верапамил AUC (~43%)	Следва допълнителна информация
Ловастатин	Възможно ↑ нивата на ловастатин; ↑ верапамил AUC (~63%) и C _{max} (~32%)	
Симвастатин	↑ симвастатин AUC (~2,6 пъти) и C _{max} (~4,6 пъти)	
Серотонинови рецепторни агонисти		
Алмотриптан	↑ алмотриптан AUC (~20%) и ↑ C _{max} (~24%)	
Урикозурични		
Сулфинпиразон	↑ клирънса на перорален верапамил (~3 пъти) ↓ бионаличност (~60%)	Ефектът на понижване на кръвното налягане може да бъде намален.
Антикоагуланти		
Дабигатран	↑ дабигатран (C _{max} до 90 %) и AUC (до 70%)	Рискът от кървене може да се увеличи. Може да е необходимо да се намали дозата на дабигатран, когато се приема заедно с перорален верапамил (вижте указанията за дозиране на дабигатран).
Друго кардиологично лечение		
Ивабрадин	Едновременната употреба с ивабрадин е противопоказана поради ефекта на верапамил за допълнително забавяне на сърдечната честота спрямо ивабрадин.	Вижте точка 4.3 „Противопоказания“
Други		
Сок от грейпфрут	↑ R- (~49%) и S- (~37%) верапамил AUC ↑ R- (~75%) и S- (~51%) верапамил C _{max}	Елиминационният полуживот и бъбречният клирънс не се повлияват. Затова сок от грейпфрут не трябва да се приема с верапамил
Жълт кантарион	↓ R- (~78%) и S- (~80%) верапамил AUC със съответстващо намаление на	



Други лекарствени взаимодействия на верапамил и допълнителна информация за лекарствени взаимодействия

Антихипертензивни, диуретици, вазодилататори

Засилване на хипотензивния ефект.

НIV антивирусни лекарствени продукти

Поради метаболитния инхибиращ потенциал на някои от НIV антивирусните лекарствени продукти като ритонавир, плазмените концентрации на верапамил могат да се повишат. Необходимо е повишено внимание или намаляване дозата на верапамил.

Литий

Повишена литиева невротоксичност е съобщавана при едновременно лечение с верапамил и литий без промяна или с повишение на серумните литиеви нива. Все пак добавянето на верапамил и литий има за резултат понижаване на серумните нива на литий при пациенти получаващи хронично стабилен перорален литий. Пациенти приемащи и двете лекарства трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Интравенозни бета-блокери

Интравенозни бета-блокери не трябва да се прилагат по време на лечение с Тарка (вижте точка „Противопоказания“). Комбинацията на верапамил с бета-блокери може да причини тежко нарушение на AV проводимостта, което в някои случаи може да доведе до тежка брадикардия: сериозна кардиодепресия също може да възникне.

Невромускулни блокери

Ефектът на невромускулните блокери може да бъде потенциран.

Клинични данни и проучвания с животни предполагат, че верапамил може да потенцира активността на невромускулни блокиращи лекарствени продукти (кураре-подобни и деполяриращи)

НСПВС

Както при всички антихипертензивни лекарства, НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина използвана в по-високи дози като противовъзпалително лекарство, напр. за облекчаване на болка) може да понижат антихипертензивните ефекти на трандолаприл. Мониторирането на кръвното налягане трябва да бъде засилено, когато НСПВС се добавят или спират при пациент лекуван с трандолаприл. Освен това е описано, че НСПВС и АСЕ-инхибитори оказват адитивен ефект върху повишението на серумния калий, като бъбречната функция може да бъде намалена. Тези ефекти са по принцип обратими и настъпват особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция.

НСПВС включително ацетилсалицилова киселина, освен ако ацетилсалицилова киселина не се използва в по-ниски дози като инхибитор на тромбоцитната агрегация, трябва да се избягват с АСЕ-инхибитори при пациенти със сърдечна недостатъчност. Едновременната употреба на ацетилсалицилова киселина с верапамил може да засили страничните ефекти на ацетилсалицилова киселина (може да повиши риска от кървене).

Етанол

Повишаване на плазмените нива на етанол. Етанол повишава риска от хипотония.

HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Лечението с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин) при пациенти на верапамил трябва да започне с най-ниската възможна доза и да се титрира. Докладвано е, че едновременното приложение на верапамил и високи дози симвастатин повишава риска от миопатия/рабдомиолиза. Ако верапамил трябва да се добави при пациенти на HMG-CoA



редуктазен инхибитор (напр. симвастатин, аторвастатин или ловастатин), трябва да се обсъди намаляване на дозата на статин и да се титрира отново спрямо концентрациите на серумния холестерол.

Флувастатин, правастатин и розувастатин не се метаболизират от CYP3A4 и е по-малко вероятно да взаимодействат с верапамил.

Дабигатран

Очаква се едновременното приложение на верапамил с дабигатран да доведе до повишени плазмени концентрации на дабигатран. Трябва да се подхожда с повишено внимание поради риск от кървене. При едновременно приложение на дабигатран етексилат (150 mg) с перорален верапамил Стах и AUC на дабигатран се повишават, но величината на това изменение е различна в зависимост от момента на приложение и формата на верапамил. Експозицията на дабигатран се повишава при приложение на 240 mg верапамил с удължено освобождаване (повишение на Стах с около 90% и на AUC с около 70%).

Препоръчва се внимателно клинично наблюдение при комбиниране на верапамил с дабигатран етексилат и особено при наличие на кървене, най-вече при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Лекарствени взаимодействия на трандолаприл

Поради активното вещество трандолаприл са възможни следните лекарствени взаимодействия при Тарка:

Диуретична терапия

Комбинацията с диуретици или други антихипертензивни лекарствени продукти може да потенцира антихипертензивния отговор към трандолаприл.

Калий-съхраняващите диуретици (спиронолактон, амилорид, триамтерен) или калиеви добавки могат да повишат риска от хиперкалиемия, особено при бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Трандолаприл може да намали загубата на калий, причинена от тиазидни диуретици.

Други активни вещества, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол): пациенти, които приемат съпътстващо хепарин или ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) могат да имат повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

Комбинация с ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно лекарство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Антидиабетни лекарствени продукти

Както при всички ACE-инхибитори, едновременната употреба на антидиабетни лекарства (инсулин или перорални хипогликемични лекарства) може да доведе до повишен ефект на намаляване на нивото на глюкоза в кръвта с по-висок риск от хипогликемия.

Литий

Трандолаприл може да намали отделянето на литий. Необходимо е мониториране на серумните нива.



Злато

Нитритни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) са докладвани рядко при пациенти на лечение с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и едновременна терапия с АСЕ-инхибитор включително и Тарка.

NEP инхибитори

Едновременната употреба на трандолаприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин (NEP) и АСЕ може да увеличи риска от ангиоедем. Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приемането на последната доза трандолаприл. Лечението с трандолаприл не трябва да се започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4). Едновременната употреба на други NEP инхибитори (например рацекадотрил) и трандолаприл може също да увеличи риска от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Други

Докладвани са анафилактични реакции към високо пропускливи полиакрилонитрилни мембрани, прилагани в хемодиализата при пациенти на лечение с АСЕ-инхибитори. Както и при другите антихипертензивни лекарствени средства от този клас, трябва да се избягва предписването на АСЕ-инхибитори на пациенти на хемодиализа.

Хипотензивният ефект на някои инхалаторни анестетици може да се повиши от АСЕ-инхибитори. Алопуринол, цитостатици или имunosупресори, системни кортикостероиди или прокаинамид могат да повишат риска от левкопения, когато се прилагат заедно с АСЕ-инхибитори.

Антиацидите могат да намалят бионаличността на АСЕ-инхибиторите.

Антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите могат да бъдат намалени от симпатикомиметици. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Както при всички антихипертензивни лекарства, комбинацията с невротропик или трициклически антидепресант повишава риска от ортостатични хипотонии.

Едновременното лечение с АСЕ-инхибитор и mTOR (*mammalian target of rapamycin*) инхибитор (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да повиши риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не се препоръчва (вж. точка 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба"). Употребата на АСЕ-инхибитори е противопоказана по време на 2 и 3 триместър на бременността (вж. точка 4.3 "Противопоказания" и точка 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Безопасната употреба на Тарка при бременни жени не е достатъчно добре документирана. Въпреки това, докладвани са епизодични случаи на неонатална белодробна хипоплазия, забавен вътреутробен растеж, персистиращ ductus arteriosus и черепна хипоплазия след експозиция на фетуса с АСЕ-инхибитори.

Епидемиологичните доказателства за риск от тератогенност след експозиция с АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни; въпреки това малко повишаване на риска не може да се изключи. Лечението на пациентите, планиращи бременност трябва бъде сменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с АСЕ-инхибитори не се счита за крайно необходима. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е подходящо, да се започне друго алтернативно лечение.



Експозиция с АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър е известно, че индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). Ако експозицията е настъпила по време на втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори трябва да бъдат наблюдавани за хипотония.

Верапамил може да потисне контракциите, ако е използван в края на бременността. Така също, фетална брадикардия и хипотония не може да се изключи въз основа на фармакологичните свойства.

Кърмене

Верапамил хидрохлорид се екскретира в ниски количества в майчиното мляко. Не е налична информация за приложението на трандолаприл по време на кърмене.

Тарка не се препоръчва по време на кърмене и лечение с алтернативни лекарства с по-добре установен профил на безопасност е за предпочитане по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В зависимост от индивидуалната чувствителност може да бъде нарушена способността за шофиране и работа с машини, особено в началото на лечението. Тарка може да увеличи нивата на алкохола в кръвта и да доведе до по-бавна елиминация и следователно до по-изразени ефекти на алкохола.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Изброените нежелани лекарствени реакции са били докладвани по време на клиничната фаза, пост маркетингово наблюдение или фаза IV на клинични изпитвания.

Следващите конвенции се използват за определяне на честотата: както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). Когато от наличните данни не може да се определи честотата, тя се дефинира: с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации			Херпес симплекс	Бронхит	Инфекции на горни дихателни пътища Фарингит Синуит*, Ринит*, Глосит* Инфекции на пикочни пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система				Панцитопения Левкопения Тромбоцитопения	Агранулоцитоза Понижаване на хемоглобина Понижаване на хематокрита Хемолитична анемия*



Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност			
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперлипидемия	Анорексия		Повишен апетит Хиперкалиемия Хиперхолестеролемия Хипергликемия, Хипонатремия Хиперурикемия Подагра Ензимна абнормност
Психични нарушения				Депресия Нервност Тревожност Агресия	Безсъние Нарушения на съня* Халюцинации Понижено либидо Състояние на обърканост*
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност	Тремор Сънливост	Синкоп	Церебрална хеморагия Загуба на съзнание Безсъние Нарушение на равновесието Хиперестезия Парестезия Дисгеузия	Транзиторна исхемична атака* Церебро-вакуларен инцидент Миоклонус Мигрена Екстрапирамидни нарушения Парализа (тетрапареза)
Нарушения на очите				Нарушения на зрението Замъглено зрение	Блефарит Конюнктивален оток Нарушения на очите
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго				Тинитус
Сърдечни нарушения	Атрио-вентрикуларен блок (1°)	Палпитации		Ангина пекторис Брадикардия Тахикардия Предсърдно мъждене Сърдечна недостатъчност Сърдечен арест	Миокарден инфаркт Атрио-вентрикуларен блок (2°, 3°) Синусова брадикардия Синусов арест Асистолия Аритмия Камерна тахикардия Исхемия на миокарда Абнормна електрокардиограма
Съдови нарушения	Хипотония Ортостатична хипотония Шок Зачервяване на лицето Горещи			Флуктуация на кръвното налягане	Хипертония Ангиопатия Периферни васкуларни нарушения Варикозни вени



	ВЪЛНИ				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица			Астма Диспнея Конгестия на синуси	Бронхоспазъм Възпаления на горни дихателни пътища Конгестия на горни дихателни пътища Продуктивна кашлица Фарингеално възпаление Болка на орофаринкса Епистаксис Респираторни нарушения
Стомашно-чревни нарушения	Констипация	Гадене Диария Коремна болка Стомашно-чревни нарушения		Повръщане Сухота в гърлото Сухота в устата Панкреатит	Абдоминален дискомфорт Диспепсия Гастрит Флатуленция Хиперплазия на гингиви Хематемеза Илеус Интестинален ангиоедем*
Хепатобилиарни нарушения		Нарушения в чернодробните функционални тестове	Хипербилирубинемия	Хепатит Жълтеница Холестаза	Холестатична жълтеница*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Обрив Оток на лицето Хиперхидроза	Алопеция Нарушения на кожата	Ангиоедем Еритема мултиформе Псориазис Дерматит Уртикария	Синдром на Стивън-Джонсън Токсична епидермална некролиза Пурпура Екзема Акне Суша кожа
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Артралгия Миалгия Мускулна слабост	Болки в гърба Мускулни спазми Болки в крайниците Болка в кости Остеоартрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Полиурия	Азотемия	Остра бъбречна недостатъчност*	Полакиурия
Нарушения на възпроизводителната система и				Еректилна дисфункция Гинекомастия	Галакторея



гърдата					
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка в гърдите		Оток Периферен оток Умора Астения	Пирексия Необичайно усещане Неразположение
Изследвания				Повишени трансминази Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта Повишена липаза Повишен калий в кръвта Повишен имуноглобулин Повишена гама глутамилтрансфераза	Повишен креатинин в кръвта Повишена урея в кръвта Повишен пролактин в кръвта

*Показва ACEI клас нежелани лекарствени реакции

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-високата доза, прилагана при клинични изпитвания е била 16 mg трандолаприл, която не е довела до симптоми на непоносимост. По време на предозиране с Тарка, могат да настъпят следните симптоми, поради съдържанието на верапамил хидрохлорид: хипотония, брадикардия, AV блок, асистолия и негативна инотропия. В резултат от предозиране са настъпили смъртни случаи.

По време на предозиране с Тарка, могат да настъпят следните симптоми, поради съдържанието на ACE-инхибитор: тежка хипотония, шок, ступор, брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, замаяност, тревожност и кашлица.

Лечение



След поглъщане на предозиран трандолаприл/верапамил таблетки, трябва да се има предвид цялостен интестинален лаваж. Допълнителна абсорбцията на наличния верапамил в стомашно-чревния тракт трябва да се предотврати със стомашна промивка, прилагане на абсорбенти (активен въглен) и лаксативи.

Освен общите мерки (поддържане на адекватен циркулаторен обем с плазма или плазма заместващи разтвори) срещу тежката хипотония (напр. шок), може също така да се приложи инотропно подпомагане с допамин, добутамин или изопреналин.

Лечението на предозирание с Тарка трябва да бъде главно поддържащо. Парентерален калций, бета-адренергична стимулация и стомашно-чревна промивка могат да се използват в лечението на предозирание с верапамил хидрохлорид. Поради възможността от забавена абсорбция на лекарствения продукт с изменено освобождаване, състоянието на пациентите може да налага наблюдение и хоспитализация до 48 часа. Верапамил хидрохлорид не може да се отстрани от организма с хемодиализа

Препоръчително лечение при предозирание с трандолаприл е интравенозна инфузия на нормален солеви разтвор. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в шок позиция. Може също така да се има предвид, ако е налично, лечение с ангиотензин II инфузия и/или интравенозно катехоламини. Ако поглъщането е скорошно, да се вземат мерки за елиминирането на трандолаприл (напр. повръщане, стомашен лаваж, прилагане на абсорбенти и натриев сулфат). Не е известно дали трандолаприл (или активния метаболит трандолаприлат) може да бъде премахнат с хемодиализа. Терапия с пейсмейкър е показана при резистентна на лечение брадикардия. Жизнените показатели, серумните електролити и концентрацията на креатинин трябва да бъдат мониторираны често.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Верапамил, комбинации, АТС код: C09BB10

Трандолаприл е етилов естерен прекурсор на несулфхидрилния инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ), трандолаприлат. Химичното име е (2S,3aR,7aS)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(Етоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]пропаноил]окта hidro-1H-индол-2-карбоксилна киселина.

Трандолаприл е бяло до почти бяло, кристално вещество, което е разтворимо (>100 mg/ml) в хлороформ, дихлорометан и метанол. Има молекулно тегло 430,54 и молекулната формула е C₂₄H₃₄N₂O₅.

Верапамил хидрохлорид е инхибитор на инфлукса на калциеви йони (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевия йон).

Верапамил хидрохлорид е почти бял, кристален прах, практически без мирис, с горчив вкус. Разтворим е във вода, свободно разтворим в хлороформ, умерено разтворим в алкохол и практически неразтворим в етер.

Химичното име на верапамил хидрохлорид е бензенацетонитрил, α-[3-[[2-(3,4-диметоксифенил)етил] метиламинол] пропил]-3,4-диметокси-α-(1-метилетил)хидрохлорид. Има молекулно тегло 491,07 и молекулната формула е C₂₇H₃₈N₂O₄•HCl.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Верапамил



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

Верапамил понижава артериалното налягане в покой и при определено ниво на натоварване чрез дилатация на периферните артериоли. Това понижение на общото периферно съпротивление (следнатоварване) намалява миокардните нужди от кислород и консумацията на енергия. Верапамил понижава миокардния контрактилитет. Отрицателната инотропна активност на верапамил може да бъде компенсирана от намалението на общото периферно съпротивление. Сърдечният индекс няма да бъде намален освен при пациенти с предварително съществуваща левокамерна дисфункция

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

Трандолаприл

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

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

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

Тарка

Проучванията както при животни, така и при здрави доброволци не са показали фармакокинетични или взаимодействия с ренин-ангиотензиновата система между верапамил и



трандолаприл. Това показва, че наблюдаваната синергична активност на тези две активни вещества се дължи на тяхното допълващо се фармакодинамично действие.

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

Допълнителни проучвания при хипертензивни пациенти:

Ефекти наблюдавани при пациенти с хипертония и исхемична болест на сърцето:

В международно верапамил SR/трандолаприл, рандомизирано, отворено, заслепено по отношение на крайната цел проучване (INVEST), са оценени смъртността и морбидността при пациенти на терапия с верапамил SR, в сравнение с пациенти на терапия с атенолол при 22 576 пациенти на 50 годишна възраст и по-възрастни с установена хипертония и исхемична болест на сърцето (ИБС). Лицата и в двете групи са могли да бъдат титрирани до максимално толерираната доза и/или не проучвани антихипертензивни лекарства. Трандолаприл е препоръчван за всички пациенти с бъбречно увреждане, диабет или сърдечна недостатъчност независимо от терапевтичната група. Средната продължителност на наблюдение е била 2,7 години. Стратегията, базирана на верапамил е била еквивалентна на стратегията, базирана на атенолол по отношение на превенцията на общата смъртност, миокарден инфаркт или мозъчен инсулт при пациенти с хипертония и ИБС. Две годишният контрол на кръвното налягане е бил подобен в двете групи. При повече от 80% от пациентите са били необходими две или повече лекарства, за да се постигнат таргетните стойности на кръвното налягане. Трандолаприл е бил използван във верапамил базираната стратегия при 63% от пациентите и при 52% от пациентите в атенолол базираната стратегия. Повече от 70% от всички пациенти, включени в INVEST са достигнали таргетните стойности на кръвно налягане <140/90 mm Hg. Високо рисковите пациенти, като тези с диабет или бъбречна болест е трябвало да достигнат по-ниски стойности, за да се приеме че са контролирани. Като цяло, докладваните странични ефекти са били минимални и подобни по честота в двете терапевтични стратегии. При пациенти без захарен диабет в началото на проучването, новооткритият диагностициран диабет е бил с по-ниска честота в групата на верапамил SR в сравнение с групата на атенолол (7,0% спрямо 8,2%, hazard ratio 0,85, p < 0,01).

Проучвания при пациенти с хипертония и диабетна нефропатия

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE-инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Проучвания при пациенти с хипертония и диабет тип 2 или бъбречно увреждане (GFR) < 60 ml/min/1,73m²)

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE-инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е



прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Тарка

Тъй като няма известни кинетични взаимодействия между верапамил и трандолаприл или трандолаприлат, кинетичните параметри на двете лекарства по отделно се отнасят и за комбинирания продукт.

Верапамил

Верапамил хидрохлорид е рацемична смес, състояща се от равни части R-енантиомер и S-енантиомер. Верапамил се метаболизира екстензивно. Норверапамил е един от 12 метаболита идентифицирани в урината, има 10 до 20% от фармакологичната активност на верапамил и представлява 6% от екскретираното лекарство. Плазмените концентрации на равновесното състояние на норверапамил и верапамил са сходни. Равновесното състояние след множество дозирание веднъж дневно се достига след три до четири дни.

Абсорбция

Повече от 90% от перорално приетата доза верапамил се абсорбира в тънките черва. Средната системна бионаличност на непромененото вещество след единична доза е 22%, поради екстензивното отделяне при първото преминаване през черния дроб. Средната бионаличност след многократно приложение може да се повиши до 30%. Средното време за достигане на пикова плазмена концентрация е от 4 до 15 часа. Пиковата плазмена концентрация на норверапамил се достига за около 5 до 15 часа след дозата. Храната не повлиява бионаличността на верапамил.

Разпределение

Верапамил има широко разпределение в телесните тъкани, като обемът на разпределение варира 1,8 - 6,8 l/kg. при здрави лица. Свързването на верапамил с плазмените протеини е около 90%.

Биотрансформация

Верапамил се метаболизира екстензивно. *In vitro* метаболитни проучвания показват, че верапамил се метаболизира от цитохром P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. При здрави мъже, орално приложеният верапамил хидрохлорид претърпява екстензивен метаболизъм в черния дроб, като са идентифицирани 12 метаболита, повечето само в незначителни количества. Главните метаболити са идентифицирани като различни N- и O-деалкилирани продукти на верапамил. От тези метаболити само норверапамил има някакъв осезаем фармакологичен ефект (приблизително 20% от този на родителското вещество), който е наблюдаван при проучване с кучета.

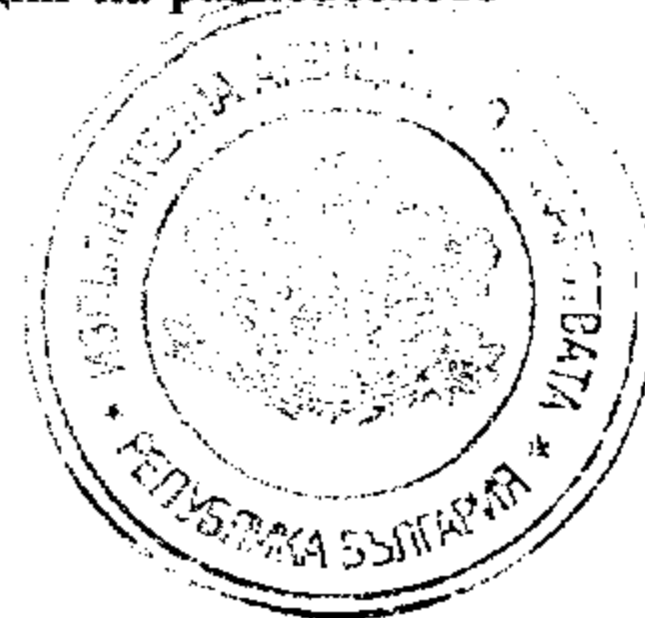
Елиминиране

Средният елиминационен полуживот след многократно приложение е осем часа. Приблизително 50% от приложената доза се елиминира през бъбреците за 24 часа, 70% до пет дни. До 16% от дозата се екскретира в изпражненията. Около 3 до 4% от бъбречно екскретираното лекарство се екскретира като непроменено лекарство. Общият клирънс на верапамил е почти толкова висок, колкото чернодробния кръвоток, приблизително 1 l/h/kg (обхват: 0,7 – 1,3 l/h/kg).

Специални популации

Педиатрична популация

Наличната информация за фармакокинетиката при педиатричната популация е ограничена. След венозно дозирание средният полуживот на верапамил е 9,17 часа и средният клирънс е 30 l/h, докато той е около 70 l/h при 70-kg възрастен човек. Плазмените концентрации на равновесното



състояние изглеждат малко по-ниски при педиатричната популация след орално дозиране в сравнение с тези наблюдавани при възрастни.

Старческа възраст

Старенето може да повлияе на фармакокинетиката на верапамил, който се дава на пациенти с хипертония. Елиминационният полуживот може да бъде удължен при пациенти в старческа възраст. За антихипертензивния ефект на верапамил е установено, че не е свързан с възрастта.

Бъбречна недостатъчност

Нарушената бъбречна функция няма ефект върху фармакокинетиката на верапамил, както е показано в сравнителни проучвания при пациенти с бъбречна недостатъчност в краен стадий и при лица със здрави бъбреци. Верапамил и норверапамил не се премахват значително чрез хемодиализа.

Чернодробна недостатъчност

Бионаличността и елиминационният полуживот на верапамил са повишени при пациенти с чернодробна цироза. Все пак кинетиката на верапамил е непроменена при пациенти с компенсирана чернодробна дисфункция.

Трандолаприл

Трандолаприл е прекурсор и се хидролизира до активния диациден метаболит, трандолаприлат. При множество дозиране на трандолаприл, равновесното състояние на трандолаприлат се достига за около четири дни, както при здрави доброволци, така и при млади или пациенти в старческа възраст с хипертония.

Абсорбция

След перорално приложение, трандолаприл се абсорбира много бързо. Максималната плазмена концентрация на трандолаприл се достига около 1 час след пероралния прием. Абсолютната бионаличност на трандолаприл е около 10%.

Стойностите на медианните пикови плазмени концентрации на трандолаприлат се достигат след 3 до 8 часа. Абсолютната бионаличност на трандолаприлат след доза трандолаприл е около 13%. Храната не повлиява C_{max} или AUC на трандолаприлат.

Разпределение

Свързването на трандолаприл с плазмените протеини е около 80% и е независимо от концентрацията. Обемът на разпределение на трандолаприл е около 18 литра. Свързването на трандолаприлат с плазмените протеини е зависимо от концентрацията и варира от 65% при 1 000 ng/ml до 94% при 0,1 ng/ml, което показва насищане на свързването с увеличаване на концентрацията.

Биотрансформация

Трандолаприл се хидролизира от естерази до активен диациден метаболит, трандолаприлат.

Елиминиране

При здрави доброволци трандолаприл се елиминира бързо от плазмата със среден полуживот по-малък от 1 час. При многократни дози на трандолаприл, равновесното състояние на трандолаприлат се достига за 4 дни при здрави доброволци, при млади и хипертоници в старческа възраст. В равновесно състояние, ефективният полуживот на трандолаприлат е между 15 и 23 часа, включващ малка фракция от приложеното лекарство, вероятно свързана с плазмения и тъканния ACE.

След перорално приложение на радиоактивно белязан трандолаприл, 33% от радиоактивността се открива в урината и 66% в изпражненията. Около 9-14% от приетата доза трандолаприл се отделя като трандолаприлат с урината. Незначима част трандолаприл се екскретира непроменена в урината (<0,5%). Общите плазмени клирънси на трандолаприл и трандолаприлат след



приблизително 2 mg интравенозни дози са съответно около 52 литра за час и 7 литра за час. Бъбречният клирънс на трандолаприлат варира от 0,15-4 литра за час, в зависимост от дозата.

Специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на трандолаприл не е определяна при пациенти под 18 годишна възраст.

Старческа възраст и пол

Фармакокинетиката на трандолаприл е била изследвана при пациенти в старческа възраст (над 65 години) и при двата пола. При пациенти в старческа възраст с хипертония плазмената концентрация на трандолаприл е увеличена, но плазмената концентрация на трандолаприлат и инхибицията на активността на АСЕ е подобна на тази при млади хипертоници. Фармакокинетиката на трандолаприл и трандолаприлат и инхибицията на активността на АСЕ са подобни и при двата пола пациенти с хипертония в старческа възраст.

Раса

Не са оценявани разлики във фармакокинетиката при различни раси.

Бъбречна недостатъчност

Сравнени с тези при здрави лица, плазмените концентрации на трандолаприл и трандолаприлат са приблизително 2 пъти по-високи и бъбречният клирънс е намален с около 85% при пациенти с кретининов клирънс под 30 ml/min и при пациенти на хемодиализа. Препоръчва се коригиране на дозата при бъбречно увредени пациенти.

Чернодробна недостатъчност

При перорално приложение при пациенти с лека до умерена алкохолна цироза, плазмените концентрации на трандолаприл и трандолаприлат са били съответно 9 пъти и 2 пъти по-високи отколкото при здрави, но инхибицията на активността на АСЕ не е била повлияна. По-ниски дози трябва да се имат предвид при пациенти с чернодробна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Проучванията при животни показват, че при АСЕ-инхибиторите е налице тенденция към появата на нежелан ефект върху късното развитие на плода, водещ до фетална смърт и вродени аномалии, особено в областта на черепа. Смята се, че тези аномалии се дължат отчасти на фармакологичната активност на активните вещества и може да са свързани с причинения от АСЕ-инхибитори олигохидрамнион.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трандолаприл слой:

Царевично нишесте

Лактоза монохидрат

Повидон (К 25)

Хипромелоза (тип 2910, вискозитет 6 mPa*s)

Натриев стеарил фумарат

Пречистена вода (не е налична в крайния продукт)



Верапамилев хидрохлорид слой:

Микрокристална целулоза
Натриев алгинат
Повидон (К 30)
Етанол, безводен (не е наличен в крайния продукт)
Магнезиев стеарат
Пречистена вода

Състав на филмовото покритие

Хипромелоза (тип 2910, вискозитет 6 mPa*s)
Хипромелоза (тип 2910, вискозитет 15 mPa*s)
Хидроксипропилцелулоза (вискозитет 7 mPa*s)
Макрогол 400
Макрогол 6000
Талк
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев докузат
Титанов диоксид, Е 171
Железен оксид и хидроксид, червен Е172
Железен оксид и хидроксид, жълт Е172
Железен оксид и хидроксид, черен Е172
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са поставени в прозрачни, безцветни PVC/PVDC-алуминий блистери.
Една опаковка съдържа 28 таблетки с изменено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Healthcare GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
Германия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060838

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

Дата на първо разрешаване: 29 декември 2006 г.
Дата на последно подновяване: 07 юни 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2018

