

Souhrn údajů o přípravku

1. Název přípravku

Tarka 180 mg/2 mg tablety s řízeným uvolňováním

Tarka 240 mg/4 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna tableta s řízeným uvolňováním přípravku Tarka 180 mg/2 mg obsahuje verapamili hydrochloridum 180 mg a trandolaprilum 2 mg.

Jedna tableta s řízeným uvolňováním přípravku Tarka 240 mg/4 mg obsahuje verapamili hydrochloridum 240 mg a trandolaprilum 4 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy, sodík.

Tarka 180 mg/2 mg

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 107 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a 28,0 mg sodíku.

Tarka 240 mg/4 mg

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 110,37 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a 37,3 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. Léková forma

Tableta s řízeným uvolňováním

Popis přípravku:

Tarka 180 mg/2 mg: růžové oválné potahované tablety, na jedné straně vyraženo "182", rozměry: délka 17,5-17,8 mm, průměr 8,8-9,0 mm, tloušťka 6,1-6,6 mm.

Tarka 240 mg/4 mg: červenohnědé oválné potahované tablety, na jedné straně vyraženo "244", rozměry: délka 18,6-19,0 mm, průměr 9,3-9,6 mm, tloušťka 6,7-7,3 mm.

4. Klinické údaje

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tarka je indikován k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, jejichž krevní tlak byl normalizován podáváním jednotlivých složek ve stejném poměru dávek, nebo u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hodnot krevního tlaku samotným trandolaprilem nebo verapamilem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Dospělí:

Obvyklá dávka je jedna tableta přípravku Tarka jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů:

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Tarka u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Užívání tohoto přípravku je pro tuto věkovou skupinu kontraindikováno.

Starší populace:

Užívání přípravku Tarka bylo studováno jen u omezeného počtu starších hypertensivních pacientů. Farmakokinetická data ukazují, že systémová dostupnost přípravku Tarka je vyšší u starších pacientů v porovnání s mladšími hypertensivními pacienty. Někteří starší pacienti mohou pociťovat výraznější snížení krevního tlaku než ostatní pacienti.

Způsob podání

Tablety se užívají ideálně ráno po snídani a polykají se celé, nerozkousané spolu s vodou.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1
- použití u dětí a dospívajících (pod 18 let věku)
- u pacientů současně léčených intravenózními antagonisty β – adrenergních receptorů (vyjimka: jednotka intenzivní péče)
- současné užívání přípravku Tarka s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1)
- kombinace s ivabradinem (viz bod 4.5)
- souběžné užívání se sakubitrilem / valsartanem. ACE inhibitor nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

Kvůli složce verapamil hydrochlorid je přípravek Tarka kontraindikován při:

- kardiogenní šok
- nedávno prodělaný infarkt myokardu s komplikacemi
- AV blok druhého nebo třetího stupně bez kardiostimulátoru
- sinoatriální blok
- sick sinus syndrom bez kardiostimulátoru
- městnavé srdeční selhání
- srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí pod 35% a/ nebo plicní tlak v zaklínění nad 20 mm Hg
- fibrilace a/nebo flutter síní v přítomnosti akcesorní převodní dráhy (např. Wolff-Parkinson-White syndrom, Lown-Ganong-Levine syndrom). U těchto pacientů hrozí, že se u nich vyvine komorová tachyarytmie včetně fibrilace komor, pokud se podává verapamil-hydrochlorid
- aortální nebo mitrální stenóza, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie
- primární aldosteronismus
- druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- použití u dětí a dospívajících (pod 18 let věku); u pacientů současně léčených intravenózními antagonisty β – adrenergních receptorů (vyjimka: jednotka intenzivní péče).

Kvůli složce trandolapril, je přípravek Tarka kontraindikován při:

- anamnéza angioneurotického edému v souvislosti s předchozí léčbou ACE inhibitorem
- hereditární/ idiopatický angioneurotický edém

- druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod Zvláštní upozornění a opatření pro použití a bod Těhotenství/ Kojení)
- závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/ min)
- dialýza
- jaterní cirhóza s ascitem
- současné užívání s kombinací sakubitril/valsartan (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Následující upozornění u přípravku Tarka se vztahuje ke složce trandolapril:

Hypersenzitivita/angioedém

Trandolapril může způsobovat angioedém, který se projevuje jako otok obličeje, končetin, jazyka, glottis a/nebo hrtanu. U černochů léčených ACE inhibitory byla ve srovnání s nemocnými jiné barvy pleti pozorována vyšší incidence angioedému.

U pacientů léčených ACE inhibitory byl rovněž hlášen intestinální angioedém. Na tuto skutečnost je třeba myslet u pacientů léčených trandolaprilem, kteří trpí bolestí břicha (s nauseou a zvracením či bez těchto příznaků).

Kombinace trandolaprilu s přípravkem obsahujícím sakubitril/valsartan je kvůli zvýšenému riziku vzniku angioedému kontraindikovaná (viz bod 4.3). Léčba přípravkem obsahujícím kombinaci sakubitril/valsartan nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin po užití poslední dávky trandolaprilu. Při ukončení léčby kombinací sakubitril/valsartan nesmí být po 36 hodin po poslední dávce zahájena léčba trandolaprilem (viz body 4.3 a 4.5). Současné užití ACE inhibitorů s jinými inhibitory NEP (např. s racekadotrilem) může také zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.5). Proto je třeba u pacientů léčených trandolaprilem provádět před zahájením léčby inhibitory NEP (např. racekadotrilem) pečlivé hodnocení přínosů a rizik léčby.

U pacientů s angioneurotickým edémem je nutno léčbu trandolaprilem okamžitě přerušit a tyto nemocné sledovat až do vymizení otoku.

Angioneurotický edém omezený na obličej obvykle odezní spontánně. Otok postihující nejenom obličej, ale také glottis může být život ohrožující vzhledem k riziku obstrukce dýchacích cest. Angioneurotický edém postihující jazyk, glottis nebo hrtan vyžaduje okamžitou subkutánní aplikaci 0,3-0,5 ml roztoku epinefrinu (1:1000) spolu s dalšími patřičnými léčebnými opatřeními.

Pacienti podstupující souběžnou léčbu inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) nebo vildagliptinem mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením dýchání nebo bez něj) (viz bod 4.5).

Pacienti s renovaskulární hypertenzí

ACE inhibitory se mohou podávat až do vykonání kurativní léčby renovaskulární hypertenze, anebo v případě, že tato léčba nebyla provedena. Riziko těžké arteriální hypotenze a renální insuficience je v případě léčby ACE inhibitory zvýšené u pacientů s už existující unilaterální anebo bilaterální stenózou renální artérie. Diuretika mohou toto riziko dále zvyšovat. Ztráta funkce ledvin se může vyskytnout i při malých změnách sérového kreatininu, a to dokonce i u pacientů s unilaterální stenózou renální artérie. U těchto pacientů má léčba začínat v nemocnici, pod důkladným lékařským dohledem, s nízkými dávkami a opatrnou úpravou dávky. Léčba diuretiky musí být přerušena a v prvních týdnech léčby je zapotřebí sledovat funkce ledvin a hodnotu draslíku v séru.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min je zapotřebí redukce dávek trandolaprilu a je u nich nutné pečlivé sledování renálních funkcí. U pacientů s renální insuficiencí, městnavým srdečním selháváním, unilaterální nebo bilaterální stenózou arteria renalis nebo stenózou arteria renalis u solitární ledviny nebo u transplantované ledviny, existuje riziko poškození renálních funkcí. U některých hypertoniků bez zjevného preexistujícího poškození ledvin se může objevit zvýšení močovinnového dusíku v krvi a zvýšení kreatininu v séru, jestliže je trandolapril užíván současně s diuretiky.

Proteinurie

K proteinurii může dojít zejména u pacientů s již přítomnou poruchou funkce ledvin nebo u nemocných s relativně vysokými dávkami ACE inhibitorů.

Hyperkalemie

Během léčby inhibitory ACE může dojít k hyperkalemii. K pacientům s rizikem rozvoje hyperkalemie patří pacienti s poruchou funkce ledvin, diabetes mellitus, hypoaldosteronismem nebo pacienti souběžně užívající draslík šetřící diuretika, potravinové doplňky obsahující draslík nebo náhradu soli obsahující draslík a také pacienti užívající jiné účinné látky související se zvýšenou hladinou draslíku v séru (např. heparin nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol). Pokud je souběžné používání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).

Kašel

Během léčby ACE inhibitory se může vyskytovat suchý a neproduktivní kašel, který vymizí po vysazení léku.

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřeným bezpečnostním profilem pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz bod Kontraindikace a Těhotenství/Kojení).

Kojení

Užívání trandolaprilu/verapamilu se nedoporučuje u žen, které kojí (viz bod Těhotenství a Kojení).

Symptomatická hypotenze

U pacientů s nekomplikovanou hypertenzí byl výjimečně pozorován vznik symptomatické hypotenze po počáteční dávce i po zvyšování dávek trandolaprilu. Tuto reakci lze častěji nalézt při snížení vodní a solné bilance u pacientů v důsledku dlouhodobé terapie diuretiky, diety s omezením solí, dialýzy, průjmu či zvracení. U těchto pacientů je proto potřeba terapii diuretiky přerušit a upravit depleci sodíku a vody ještě před zahájením léčby trandolaprilem.

Agranulocytóza a úbytek kostní dřeně

U pacientů užívajících ACE inhibitory byla pozorována agranulocytóza a úbytek elementů v kostní dřeni. Riziko neutropenie se jeví být závislé na dávce a typu a na klinickém stavu pacienta. Tyto účinky se vyskytují častěji u pacientů s poruchou renálních funkcí, zejména u pacientů trpících vaskulárními kolagenózami (jak např. lupus erythematosus, sklerodermie), zvláště pokud jsou spojeny s poškozením renálních funkcí a doprovodnou terapií, především kortikosteroidy a antimetabolity. U

těchto pacientů je třeba zvážit pravidelné sledování počtu leukocytů a hladin proteinů v moči. Po vysazení ACE inhibitorů se hodnoty vracejí do normálu.

Aortální stenóza/ obstrukce dýchacích cest

Trandolapril nesmí být užíván pacienty s aortální stenózou nebo obstrukcí dýchacích cest.

Porucha funkce jater

Trandolapril je proléčivo, které je na svou aktivní substanci metabolizováno v játrech. Zvláštní opatrnosti a pečlivého sledování je proto potřeba u pacientů s poruchou funkce jater.

Operace/ anestézie

V případě chirurgického zákroku či při použití anestetik s hypotenzními účinky může trandolapril blokovat angiotensin II v závislosti na kompenzatorním uvolnění reninu.

Desensibilizace

U pacientů léčených ACE inhibitory, u kterých je zároveň prováděna desenzibilizační terapie proti zvířecím jedům, může dojít k anafylaktoidní reakci (která je v některých případech život ohrožující).

LDL-aferéza

Byly pozorovány život ohrožující anafylaktoidní reakce, když pacienti, kteří se podrobili LDL-aferéze užívali ve stejnou dobu ACE inhibitory.

Následující upozornění u přípravku Tarka se vztahuje ke složce verapamil:

Akutní infarkt myokardu

Opatrnosti je zapotřebí u akutního infarktu myokardu komplikovaného bradykardií, významnou hypotenzí nebo dysfunkcí levé komory.

Srdeční blok/ AV blok I. stupně/ bradykardie/ asystolie

Verapamil hydrochlorid ovlivňuje AV a SA uzly a prodlužuje AV převodní čas. Je třeba opatrnosti, rozvoj AV bloku II. a III. stupně (kontraindikace) nebo unifascikulárního, bifascikulárního nebo trifascikulárního bloku vyžaduje vysazení verapamilu-hydrochloridu a zavedení patřičné terapie, pokud je zapotřebí.

Verapamil hydrochlorid ovlivňuje AV a SA uzly a zřídka může vést k AV bloku II. nebo III. stupně, bradykardii a v extrémním případě k asystolii. Pravděpodobnost výskytu je vyšší u pacientů se syndromem chorého sinu (onemocnění SA uzlu), který je častější u starších pacientů.

U pacientů bez syndromu chorého sinu je asystolie obvykle krátkodobá (několik sekund nebo méně) se spontánním návratem k AV nodálnímu rytmu nebo normálnímu sinusovému rytmu. Pokud k tomu nedojde okamžitě, je nutné okamžité zavedení patřičné terapie (viz bod Nežádoucí účinky).

Antiarytmika, beta-blokátory

Vzájemná potenciace kardiovaskulárních účinků (AV blok vyššího stupně, vyšší stupeň zpomalení srdečního rytmu, vyvolání srdečního selhání a potenciace hypotenze). U pacientů užívajících současně oční kapky obsahující timolol (beta-adrenergní blokátor) a verapamil-hydrochlorid perorálně byla pozorována asymptomatická bradykardie (36 tepů/ min) s putujícím síňovým zdrojem vzruchů.

Digoxin

Pokud je verapamil podáván současně s digoxinem, snižte dávkování digoxinu (viz bod Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Srdeční selhání

Pacienti se srdečním selháním s ejekční frakcí vyšší než 35% by měli být před začátkem léčby verapamilem kompenzováni a v průběhu léčby adekvátně léčeni.

Hypotenze

U některých pacientů, kteří jsou již léčeni diuretiky, zejména pokud byla léčba započata dříve, může na začátku léčby s trandolaprilem dojít k významnému poklesu krevního tlaku.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy („Statiny“)

Viz bod Lékové interakce.

Poruchy neuromuskulárního přenosu

Verapamil hydrochlorid by měl být užíván s opatrností u chorob, kde je postižen neuromuskulární přenos (myasthenia gravis, Lambert-Eatonův syndrom, pokročilá Duchennova svalová dystrofie).

Ostatní

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tarka nebyla u dětí a dospívajících dosud stanovena. Proto není užívání u této věkové skupiny doporučeno.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ačkoliv velké srovnávací studie prokazují, že poškození renálních funkcí u pacientů v konečném stádiu renálního selhání nemá na farmakokinetiku verapamilu žádný vliv, některá hlášení z praxe naznačují, že by verapamil měl být u pacientů s poškozením renálních funkcí podáván s opatrností a pacienti je třeba pravidelně sledovat.

Verapamil nelze odstranit hemodialýzou.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zapotřebí používat s opatrností (viz bod Dávkování).

Laktóza

Pacienti s vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsopcí glukózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tarka 180 mg/2 mg

Tento léčivý přípravek obsahuje 28,0 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tarka 240 mg/4 mg

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,3 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s verapamilem

V *in vitro* studiích zaměřených na metabolismus se ukázalo, že verapamil hydrochlorid je metabolizován prostřednictvím cytochromu P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18. Ukázalo se, že verapamil je inhibítozem enzymů CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp). Klinicky významné interakce byly hlášeny s inhibitory CYP3A4, které vyvolaly zvýšení plazmatických hladin verapamil-hydrochloridu, zatímco induktory CYP3A4 vyvolaly snížení plazmatických hladin verapamil-hydrochloridu. Pacienti by proto měli být sledováni s ohledem na lékové interakce.

Souběžné podávání verapamilu a léčivých přípravků primárně metabolizovaných prostřednictvím cytochromu CYP3A4 nebo přípravků, které jsou substráty P-gp, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím souběžně podávaných léčivých přípravků. Vyšší plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků mohou vést ke zvýšení nebo prodloužení terapeutických účinků nebo nežádoucích účinků.

Následující tabulka uvádí seznam možných lékových interakcí dle jejich vlivu na farmakokinetiku:

Souběžně užívaný lék	Možný účinek na verapamil nebo souběžně užívaný lék	Poznámka
Alfa blokátory		
Prazosin	zvýšení C _{max} prazosinu (~40%), bez efektu na poločas	Aditivní hypotenzní efekt.
Terazosin	zvýšení AUC (~24%) a C _{max} terazosinu (~25%)	
Antiarytmika		
Flekainid	minimální efekt na plazmatickou clearance flekainidu (<~10 %), žádný efekt na plazmatickou clearance verapamilu	Viz bod (Zvláštní upozornění a opatření).
Chinidin	snížení perorální clearance chinidinu (~35%)	Hypotenze. U pacientů s hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií se může vyskytnout plicní edém.
Antiastrmatika		
Theofylin	snížení perorální a systémové clearance o ~20%	Snížení clearance bylo nižší u kuřáků (~11%).
Antikonvulziva/ Anti-epileptika		
Karbamazepin	zvýšení AUC karbamazepinu (~46%) u pacientů s refrakterní parciální epilepsií	Zvýšené hladiny karbamazepinu. Může způsobovat nežádoucí účinky způsobené karbamazepinem jako diplopie, bolesti hlavy, ataxii nebo závratě.
Fenytoin	snížení plazmatických koncentrací verapamilu	
Antidepresiva		
Imipramin	zvýšení AUC imipraminu (~15%)	Žádný vliv na hladinu aktivního metabolitu desipraminu.
Antidiabetika		
Glyburid	zvýšení C _{max} (~ 28%), AUC (~26%) glyburidu	
Metformin	současné podávání verapamilu s metforminem může snížit účinnost metforminu	
Léky proti dně		
Kolchicin	zvýšení AUC kolchicinu (~2,0krát) a C _{max} terazosinu (~1,3krát)	Snižte dávku kolchicinu (viz SPC kolchicinu).
Antiinfektiva		
Klarithromycin	možné zvýšení hladin verapamilu	
Erythromycin	možné zvýšení hladiny verapamilu	
Rifampicin	snížení AUC (~97%), C _{max} (~ 94%) a perorální dostupnosti (~92%) verapamilu	Může být snížen účinek snížení tlaku.
Telithromycin	možné zvýšení hladiny verapamilu	

Antineoplastika		
Doxorubicin	zvýšení AUC (104%) a C _{max} (61%) doxorubicinu při perorálním podání verapamilu	U pacientů s malobuněčným karcinomem plic.
Barbituráty		
Fenobarbital	zvýšení perorální clearance verapamilu (~5krát)	
Benzodiazepiny a jiná anxiolytika		
Buspiron	zvýšení AUC a C _{max} buspironu o ~ 3,4krát	
Midazolam	zvýšení AUC (~3krát) a C _{max} (~2krát) midazolamu	
Beta blokátory		
Metoprolol	zvýšení AUC (~ 32,5%) a C _{max} (~41%) metoprololu u anginosních pacientů	Viz bod „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.
Propranolol	zvýšení AUC (~65%) a C _{max} (~94%) propranololu u anginosních pacientů	
Srdeční glykosidy		
Digitoxin	snížení celkové tělové clearance (~27%) a mimoledvinové clearance (~29%) digitoxinu	
Digoxin	zdraví jedinci: zvýšení C _{max} digoxinu o ~44%, zvýšení C _{12h} digoxinu o ~53%, zvýšení C _{ss} digoxinu o ~44% a zvýšení AUC digoxinu o ~50%	Snižte dávku digoxinu. Viz bod „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.
Antagonisté H2 receptorů		
Cimetidin	zvýšení AUC R- (~25%) a S- (~40%) verapamilu s korespondujícím snížením clearance R- a S-verapamilu	
Imunologika/ Imunosupresiva		
Cyklosporin	zvýšení AUC, C _{ss} a C _{max} cyklosporinu o ~45%	
Everolimus	Everolimus: zvýšení AUC ~3,5 krát a zvýšení C _{max} ~2,3krát Verapamil: zvýšení C _{through} ~2,3krát	Stanovení koncentrace a upravení dávky everolimu je nezbytné
Sirolimus	Sirolimus: zvýšení AUC~ 2,2krát S-verapamil zvýšení AUC ~1,5krát	Stanovení koncentrace a upravení dávky sirolimu je nezbytné.
Takrolimus	možné zvýšení hladin takrolimu	
Hypolipidemika (HMG COA inhibitory reduktázy)		
Atorvastatin	možné zvýšení hladin atorvastatinu zvýšení AUC verapamilu o ~43%	
Lovastatin	možné zvýšení hladin lovastatinu zvýšení AUC verapamilu (~63%) a C _{max} (~32%)	
Simvastatin	zvýšení AUC (~2,6 krát) a C _{max} (~4,6krát) simvastatinu	
Agonisté serotoninových receptorů		
Almotriptan	zvýšení AUC (~20%) a zvýšení C _{max} (~24%) almotriptanu	
Urikosurika		
Sulfinpyrazon	zvýšení perorální clearance (~3krát) a snížení biodostupnosti (~60%) verapamilu	Může být snížen účinek snížení tlaku.

Antikoagulancia		
Přímo působící perorální antikoagulancia (DOACs), např. dabigatranu, rivaroxaban	možné zvýšení hladin DOACs	
Jiné		
Grapefruitový džus	zvýšení AUC R- (~49%) a S- (~37%) verapamilu zvýšení C _{max} R- (~75%) a S- (~51%) verapamilu	Poločas eliminace a clearance u ledvin není ovlivněna. Grapefruitový džus by proto neměl být požit spolu s verapamilem.
Třezalka tečkovaná	snížení AUC R- (~78%) a S- (~80%) verapamilu s korespondujícím poklesem C _{max} verapamilu	

Jiné lékové interakce s verapamilem a další informace o lékových interakcích

Antihypertenziva, diuretika, vasodilatátory

Potenciace hypotenzního efektu

HIV antivirotika

V závislosti potenciálu metabolické inhibice některých HIV antivirotik, jako je ritonavir, mohou být plazmatické koncentrace verapamilu zvýšené. Je zapotřebí opatrnosti nebo by měly být dávky verapamilu sníženy.

Intravenózní beta-blokátory

Intravenózní beta-blokátory nesmí být podávány během léčby s přípravkem Tarka (viz bod Kontraindikace). Kombinace verapamilu s beta-blokátory může způsobit silnou poruchu AV převodu, která v některých případech může vést až k závažné bradykardii. Může se vyskytnout i závažná kardiodeprese.

Lithium

Zvýšení neurotoxicity lithia bylo hlášeno při současné léčbě verapamil hydrochloridu s lithiem s žádnou změnou nebo zvýšením sérových hladin lithia. Přidání verapamil hydrochloridu nicméně mělo vliv na snížení sérových hladin lithia u pacientů užívajících chronicky perorálně stabilní lithium. Pacienti, kteří užívají oba léky, by měli být pečlivě sledováni.

Neuromuskulární blokátory

Efekt neuromuskulární blokády může být zesílen. Klinická data a studie na zvířatech naznačují, že verapamil hydrochlorid může zesilovat aktivitu neuromuskulárních blokátorů (kurareformní a depolarizující).

NSAID (nesteroidní antiflogistika)

Jako u všech antihypertenziv, NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové užívané ve vysokých dávkách jako protizánětlivý lék tzn. pro úlevu od bolesti) mohou snižovat antihypertenzivní efekt trandolaprilu. Monitoring krevního tlaku by měl být zvýšen, jakmile je jakýkoli NSAID pacientovi léčenému trandolaprilem přidán nebo odebrán. Kromě toho bylo popsáno, že u NSAID a ACE inhibitorů se uplatňuje aditivní efekt na zvýšení draslíku v séru, zatímco funkce ledvin může poklesnout. Tyto účinky jsou principiálně reversibilní a vyskytují se především u pacientů se sníženou funkcí ledvin.

NSAID zahrnující kyselinu acetylsalicylovou, pokud se tato neužívá v nízkých dávkách jako inhibitor krevního srážení, se nesmí podávat s ACE inhibitory u pacientů se srdečním selháním. Současné použití kyseliny acetylsalicylové s verapamilem může zvýšit profil vedlejších účinků kyseliny salicylové (může zvýšit riziko krvácení).

Ethanol (alkohol)

Zvýšení plazmatických hladin ethanolu. Ethanol zvyšuje riziko hypotenze.

Inhibitory HMG Co-A reduktázy („statiny“)

Léčba inhibitory HMG Co-A reduktázy (např. simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin) u pacientů, kteří užívají verapamil by měla být zahájena nejnižší možnou dávkou a titrována nahoru. Bylo hlášeno, že současné podávání verapamilu spolu s vysokými dávkami simvastatinu zvyšuje riziko vzniku myopatie/ rhabdomyolýzy. Jestliže je verapamil přidán do léčby pacientům, kteří už inhibitory HMG Co-A reduktázy (např. simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin) užívají, je třeba zvážit snížení dávký statinů a retitrovat je oproti plazmatickým koncentracím cholesterolu.

Fluvastatin, pravastatin a rosuvastatin nejsou metabolizovány enzymy CYP3A4 a je málo pravděpodobné, že interagují s verapamilem.

Ivabradin

Vzhledem k potencování účinku verapamilu na snížení srdeční frekvence je současné podávání s ivabradinem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Dabigatran

Při současném podání verapamilu s dabigatranem se očekává zvýšení plazmatické koncentrace dabigatranu. Vzhledem k riziku krvácení je zapotřebí zvýšená opatrnost. Při současném podání dabigatran-etexilátu (150 mg) a perorálního verapamilu se zvýšila C_{max} a AUC dabigatranu, avšak rozsah této změny se lišil v závislosti na načasování podání a lékové formě verapamilu. Expozice dabigatranu se zvýšila při podání verapamilu 240 mg s prodlouženým uvolňováním (zvýšení C_{max} přibližně o 90 % a AUC přibližně o 70 %).

Při kombinaci verapamilu s dabigatran-etexilátem se doporučuje pacienty pečlivě sledovat, zejména při výskytu krvácení, a to zvláště u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin.

Ostatní přímo působící perorální antikoagulancia (DOACs)

Očekává se, že systémová biologická dostupnost DOACs, které jsou substráty P-gp a/nebo jsou metabolizovány cytochromem CYP3A4, bude při současném podání verapamilu zvýšena. Některé údaje naznačují možné zvýšení rizika krvácení, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory. Při souběžném podávání s verapamilem může být nutné snížení dávky přímých perorálních antikoagulancií (další informace o dávkování jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku perorálních antikoagulancií).

Lékové interakce s trandolaprilem

S ohledem na obsah trandolaprilové složky jsou možné lékové interakce přípravku Tarka následující:

Inhibitory NEP

Současné podání trandolaprilu s přípravkem obsahujícím sakubitril/valsartan je kontraindikováno, protože současná inhibice neprilysinu (NEP) a ACE může zvýšit riziko angioedému. Léčba přípravkem obsahujícím kombinaci sakubitril/valsartan nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin po užití poslední dávky trandolaprilu. Léčba trandolaprilem nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin po poslední dávce kombinace sakubitril/valsartan (viz body 4.3 a 4.4). Současné užití jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a trandolaprilu může také zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.4).

Terapie diuretiky

Kombinace s diuretiky nebo jinými antihypertenzivy může zesílit antihypertenzní odpověď na trandolapril.

Kalium šetřící diuretika (spironolakton, amilorid, triamteren) nebo suplementace kalia mohou zvýšit riziko hyperkalémie, zvláště v případě selhávání ledvin. Trandolapril může zmírnit ztráty kalia způsobené thiazidovými typy diuretik.

Ostatní léčivé látky, spojované se zvýšením hladiny draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol, známý také jako trimethoprim/sulfamethoxazol): pacienti užívající souběžně heparin nebo kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Terapie antidiabetiky

Jako u všech ACE inhibitorů může společné užívání s látkami k potlačení diabetu (insulin či perorální hypoglykemizující léky) vést ke zvýšení hypoglykemizujícího účinku těchto látek a tím k vyššímu riziku hypoglykémie.

Lithium

Trandolapril může snížit eliminaci lithia. Hladiny lithia v séru je třeba sledovat.

Zlato

U pacientů léčených současně ACE inhibitory zahrnující i přípravek Tarka a injekčním zlatem (natrium-aurothiomalát) byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (symptomy zahrnující zrudnutí obličeje, nauseu, zvracení a hypotenzi).

Jiné

V průběhu terapie ACE inhibitory byly zaznamenány anafylaktoidní reakce během dialýzy přes vysokoprůtokovou polyakrylonitril-metalylsulfátovou membránu. Stejně jako u jiných antihypertenziv ze stejné skupiny je potřeba zvýšené opatrnosti při předepisování ACE inhibitorů dialyzovaným pacientům.

ACE inhibitory mohou zvyšovat antihypertenzní účinek některých inhalačních anestetik.

Společné podávání ACE inhibitorů s allopurinolem, cytostatiky, imunosupresivy, systémovými kortikoidy nebo prokainamidem může zvýšit riziko leukopenie.

Antacida mohou způsobit sníženou biologickou dostupnost ACE inhibitorů.

Antihypertenzní účinky ACE inhibitorů mohou být sníženy působením sympatomimetik. Pacienti musí být pečlivě sledováni.

Podobně jako u všech antihypertenziv zvyšuje kombinace s neuroleptickými nebo tricyklickými antidepresivy riziko ortostatické hypotenze.

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptin

Pacienti souběžně podstupující léčbu inhibitory mTOR nebo vildagliptinem (mammalian target of rapamycin) mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Cyklosporin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3 a 4.4).

Adekvátní údaje o podávání verapamil-hydrochloridu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, měly by být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální sehnání, hypotenzi, hyperkalémii) - viz bod 5.3. Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi.

Je-li verapamil užíván ke konci těhotenství, může inhibovat kontrakce. Na základě farmakologických vlastností nelze vyloučit ani fetální bradykardii a hypotenzi

Kojení:

Verapamil se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Nejsou k dispozici žádné informace o užívání trandolaprilu během kojení.

Přípravek Tarka se nedoporučuje během kojení - je třeba dát přednost jiné léčbě s lepším bezpečnostním profilem, zejména v případě kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V závislosti na individuálních vlastnostech pacienta může přípravek ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, to platí zejména na začátku léčby. Verapamil může zvýšit hladinu alkoholu v krvi a zpomalit jeho eliminaci. Z tohoto důvodu může být účinek alkoholu zvýšený.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky při léčbě přípravkem Tarka jsou totožné s těmi, které se vyskytují při samostatném užívání jednotlivých složek léku nebo příslušných lékových skupin. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je kašel, bolesti hlavy, zácpa, vertigo, závratě a návaly (viz tabulka níže).

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené spontánně nebo pozorované v klinických studiích. U každé třídy orgánových systémů je uvedeno pořadí nežádoucích účinků podle jejich frekvence, přičemž je použito následující třídění: časté (frekvence $>1/100$, $<1/10$), méně časté ($>1/1000$, $<1/100$), vzácné ($>1/10000$, $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10000$) není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekční onemocnění a infestace		
	vzácné	herpex simplex
	vzácné	- faryngitida* - zánět močových cest*
	velmi vzácné	bronchitis
Poruchy krve a lymfatického systému		
	velmi vzácné	- leukopenie - pancytopenie - trombocytopenie
Poruchy imunitního systému		
	méně časté	přecitlivělost
Poruchy metabolismu a výživy		
	méně časté	hyperlipidémie
	vzácné	- anorexie - zvýšená chuť k jídlu* - hypercholesterolémie* - hyperglykémie* - hyponatrémie* - hyperurikémie* - dna* - poruchy enzymů*
	není známo	hyperkalémie*
Psychiatrické poruchy		
	méně časté	- insomnie* - pokles libida*
	vzácné	halucinace*
	velmi vzácné	- agresivita - úzkost - deprese - nervozita

Třídy orgánových systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému		
	časté	• závratě • bolest hlavy
	méně časté	• třes • somnolence
	vzácné	• synkopa • myoclonus* • migréna* • cerebrovaskulární příhoda*
	velmi vzácné	• poruchy rovnováhy • nespavost • parestesie nebo hypersthesie • ztráta vědomí • poruchy chuti • krvácení do mozku
Poruchy oka		
	vzácné	• blepharitis* • otok spojivek* • poruchy oka*
	velmi vzácné	• porušené/rozmazané vidění • poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu		
	časté	• vertigo
Srdeční poruchy		
	časté	• AV blok prvního stupně
	méně časté	• palpitace
	vzácné	• komorová tachykardie* • myokardiální ischemie*
	velmi vzácné	• angina pectoris • fibrilace síní • AV blok, úplný • AV blok, nespecifikovaný • bradykardie • srdeční zástava • srdeční selhání • tachykardie
	není známo	• abnormální elektrokardiogram*

Třídy orgánových systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Cévní poruchy		
	časté	• návaly horka • šok • zrudnutí • hypotenze • orthostatická hypotenze (viz také bod 4.4)
	vzácné	• hypertenze* • angiopatie* • periferní vaskulární poruchy* • žilní varixy*
	velmi vzácné	• kolísání krevního tlaku (viz také bod 4.4)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
	časté	• kašel
	méně časté	• zánět horních cest dýchacích • ucpání horních cest dýchacích
	vzácné	• produktivní kašel* • zánět hltanu* • bolesti dutiny ústní a hltanu* • epistaxe*
	velmi vzácné	• astma • dyspnoe • překrvení dutin
Gastrointestinální poruchy		
	časté	• zácpa
	méně časté	• bolesti břicha • průjem • gastrointestinální poruchy • nevolnost
	vzácné	• gastritida* • flatulence* • hemateméze*
	velmi vzácné	• sucho v ústech • sucho v krku • pankreatitida • zvracení
Poruchy jater a žlučových cest		
	vzácné	• hyperbilirubinémie
	velmi vzácné	• cholestáza • hepatitida • žloutenka

Třídy orgánových systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
	méně časté	• otok obličeje • pruritus • vyrážka • hyperhidróza
	vzácné	• alopecie • poruchy kůže • ekzém* • akné* • suchá pokožka*
	velmi vzácné	• angioedém(viz také bod 4.4) • erythema multiforme • dermatitis • psoriáza • kopřivka
	není známo	Stevens-Johnsonův syndrom
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
	méně časté	• bolest zad* • bolest končetin* • svalové křeče*
	vzácné	• kostní bolest * • osteoartritida*
	velmi vzácné	• artralgie • myalgie • svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest		
	méně časté	• polyurie
	vzácné	• azotémie* • polakisurie*
	velmi vzácné	• akutní selhání ledvin (viz také bod 4.4)
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů		
	velmi vzácné	• gynekomastie • erektilní dysfunkce

Třídy orgánových systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	méně časté	• bolesti na hrudníku • malátnost* • abnormální pocit*
	velmi vzácné	• únava • astenie • periferní edém • edém
	není známo	• horečka
Vyšetření		
	méně časté	• abnormální testy jaterních funkcí
	velmi vzácné	• vzestup alkalické fosfatázy v krvi • vzestup draslíku v krvi • vzestup transamináz • vzestup imunoglobulinů • vzestup GMT • vzestup LDH • vzestup lipázy

***tyto nežádoucí účinky byly pozorovány pro látku trandolapril**

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při užití ACE inhibitorů jakožto celé skupiny léků (tzv. class effect):

Třídy orgánových systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	není známo	• infekce horních cest dýchacích (sinusitida, rinitida, glositida)
Poruchy krve a lymfatického systému	není známo	• agranulocytóza • pokles hladiny hemoglobinu • pokles hematokritu • hemolytická anémie • eosinofilie a/nebo zvýšené ANA (antinukleární protilátky)
Psychiatrické poruchy	není známo	• poruchy spánku • stavy zmatenosti
Poruchy nervového systému	není známo	• tranzitorní ischemická ataka
Poruchy ucha a labyrintu	není známo	• tinitus
Srdeční poruchy	není známo	• infarkt myokardu • arytmie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	vzácné	• bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	není známo	• střevní angioedém • dyspepsie • ileus
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	• cholestatická žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	není známo	• toxická epidermální nekrolýza (Může být spojena s horečkou, myalgií, arthralgií, eosinofilií a/ nebo zvýšením antinukleárních .

Vyšetření		• zvýšený kreatinin v krvi • zvýšená močovina v krvi
-----------	--	---

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při užití blokátorů kalciového kanálu jakožto celé skupiny léků (tzv. class effect):

Třídy orgánových systému	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	není známo	• extrapyramidální poruchy (jako je Parkinsonova nemoc, choreoatetóza, dystonie) • myasthenia gravis, myastenický syndrom (jako je Lambert-Eatonův syndrom a pokročilé případy Duchennovy muskulární dystrofie)
Gastrointestinální poruchy	není známo	• gingivální hyperplazie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	není známo	• psoriatiformní dermatitida • alergická dermatitida (např. erytém)
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	není známo	• galaktorea
Vyšetření	není známo	• hyperprolaktinemie

Z postmarketingového období byl hlášen případ paralýzy (kvadruparéza), související s užíváním kombinace verapamilu a kolchicinu. Tato příhoda mohla být způsobena kolchicinem, jež překročil hematoencefalickou bariéru v důsledku inhibice CYP3A a P-gp, způsobené verapamilem. Současné podávání verapamilu a kolchicinu se nedoporučuje.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky:

Nejvyšší dávka, která byla použita v klinických studiích, bylo 16 mg trandolaprilu. Tato dávka nevyvolala žádné subjektivní ani objektivní příznaky nesnášenlivosti.

Při předávkování přípravkem Tarka se mohou vyskytnout následující známky a příznaky způsobené verapamilem: hypotenze, bradykardie, AV blok, asystolie a negativní inotropie a syndrom akutní dechové tísně. V důsledku předávkování došlo i k úmrtí.

Při předávkování přípravkem Tarka se mohou vyskytnout následující známky a příznaky způsobené inhibitory ACE: těžká hypotenze, šok, stupor, bradykardie, poruchy elektrolytu, selhání ledvin, hyperventilace, tachykardie, palpitace, závratě, úzkost a kašel.

Léčba:

Po požití nadměrné dávky tablet trandolaprilu/verapamilu, je zapotřebí zvážit provedení celkového intestinálního výplachu. Dalšímu vstřebání verapamilu přítomného v zažívacím traktu by se mělo zabránit výplachem žaludku, podáním absorbentu (aktivního uhlí) a projímadla.

Kromě obecných opatření (udržování adekvátního objemu cirkulace s plazmou nebo náhradou plazmy) proti závažné hypotenzii (např. šoku) lze rovněž jako inotropní podporu podávat dopamin, dobutamin nebo izoprenalin.

Léčba předávkování přípravkem Tarka by měla být podpůrná. Léčba předávkování hydrochloridovou složkou verapamilu spočívá v parenterálním podávání vápníku, beta adrenergní stimulaci a irigaci gastrointestinálního traktu. Vzhledem k tomu, že u trandolaprilu/verapamilu může dojít ke zpoždění absorpce verapamilové složky s řízeným uvolňováním, může být zapotřebí pacienta hospitalizovat až na 48 hodin. Verapamil hydrochlorid nelze odstranit hemodialýzou.

Doporučená léčba předávkování trandolaprilu spočívá v intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Pokud dojde k hypotenzi, pacienta je nutno dát do protišokové polohy. Jestliže existuje taková možnost, lze zvážit léčbu angiotensinem II a/nebo katecholaminy, které se podávají intravenózně. Pokud došlo k požití před krátkou dobou, je třeba uskutečnit kroky vedoucí k odstranění trandolaprilu (např. zvracení, výplach žaludku, podání absorbentů a síranu sodného). Není známo, zda může být trandolapril (nebo aktivní metabolit, trandolaprilát) odstraněn hemodialýzou. Léčba pomocí kardiostimulátoru je indikována u bradykardie rezistentní vůči terapii. Je zapotřebí často sledovat vitální funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. Farmakologické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů

ATC skupina: C09BB10

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Přípravek Tarka je tvořen fixní kombinací blokátoru kalciového kanálu verapamilu, který snižuje srdeční frekvenci, a ACE inhibitoru trandolaprilu.

Mechanismus účinku

Verapamil

Farmakologické působení verapamilu je důsledkem inhibice vstupu vápníkových iontů pomalými kanály buněčné membrány buněk hladké svaloviny cév a vodivých a kontraktilních buněk myokardu. Mechanismus účinku verapamilu vede k následujícím jevům:

1. Vasodilatace tepen
Verapamil snižuje arteriální tlak jak v klidu, tak při určitém stupni zátěže periferních arteriál. Toto snížení celkového periferního odporu (afterloadu) snižuje i nároky myokardu na kyslík a spotřebu energie.
2. Snížení kontraktility myokardu.
Negativně inotropní účinek verapamilu může být kompenzován snížením celkového periferního odporu. Srdeční index se nesníží, pokud nejde o pacienty s již dříve existující poruchou funkce levé komory.

Verapamil neinterferuje se sympatickou regulací srdce, protože neblokuje beta-adrenergní receptory. Astma a podobné stavy proto nejsou u verapamilu kontraindikovány.

Trandolapril

Trandolapril potlačuje plazmatický systém renin-angiotensin-aldosteron (RAA). Renin je endogenní enzym syntetizovaný v ledvinách a uvolňovaný do oběhu, kde přeměňuje angiotensinogen na relativně neúčinný decapeptid angiotensin I. Angiotensin I se následně mění pomocí angiotensin konvertujícího enzymu na angiotensin II. Angiotensin II má silné vasokonstrikční vlastnosti a je zodpovědný za vasokonstrikci tepen a zvýšení krevního tlaku, jakož i za stimulaci nadledvinek k vylučování aldosteronu. Inhibice ACE vede k poklesu plazmatického angiotensinu II, což má za následek sníženou vasopresorickou aktivitu a snížení vylučování aldosteronu. I když toto snížení je malé, může dojít k malému vzestupu hladiny sérového kaliumu spolu se ztrátami sodíku a tekutin.

Přerušení negativní zpětné vazby angiotensinu II na vylučování reninu má za následek zvýšenou plazmatickou reninovou aktivitu.

Další funkcí angiotensin konvertujícího enzymu je degradace silného vasodilatačního kininového peptidu bradykininu na inaktivní metabolity. Proto inhibice ACE má za následek zvýšenou aktivitu cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin, která napomáhá periferní vasodilataci aktivací prostaglandinového systému. Je možné, že tento mechanismus je rovněž součástí hypotenzního účinku ACE inhibitorů a že je zodpovědný za některé vedlejší účinky. U pacientů s hypertenzí vede podání ACE inhibitoru ke snížení krevního tlaku vsedě i vestoje o zhruba stejnou velikost, aniž by došlo ke kompenzačnímu zvýšení srdeční frekvence. Periferní tepenný odpor je snížen, a to buď bez změny srdečního výdeje nebo při jeho vzestupu.

Dochází k vzestupu průtoku krve ledvinami a glomerulární filtrace se obvykle nemění. Dosažení optimálního snížení krevního tlaku může vyžadovat u některých pacientů několikátý denní léčbu. Antihypertenzní účinek přetrvává při dlouhodobé terapii. Náhlé vysazení léčby není doprovázeno rychlým vzestupem krevního tlaku. K antihypertenznímu účinku trandolaprilu dochází za jednu hodinu po podání léku a přetrvává minimálně po dobu 24 hodin, avšak trandolapril neinterferuje s cirkadiánními vlastnostmi krevního tlaku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Tarka

Farmakokinetické interakce nebo interakce se systémem RAA mezi verapamilem a trandolapilem nebyly prokázány ani ve studiích na zvířatech ani u studií na zdravých dobrovolnících. Pozorovaný synergický účinek těchto dvou léků musí být tedy způsoben jejich vzájemně se doplňujícími účinky.

V klinických studiích byl přípravek Tarka účinnější z hlediska snížení krevního tlaku než při samostatném podávání jednotlivých složek.

Dodatečné studie u hypertenzních pacientů

Mezinárodní randomizovaná otevřená studie se zaslepenými cílovými ukazateli s verapamilem SR/trandolapilem (INVEST) hodnotila mortalitu a morbiditu u terapie založené na bázi terapie s verapamilem SR ve srovnání s terapií na bázi terapie s atenololem u 22 576 pacientů ve věku 50ti let nebo starších s hypertenzí a onemocněním koronárních tepen (ICHs). U subjektů v obou skupinách mohla být dávka titrována až na maximální dávku a/ nebo mohly být použity léky, které nebyly ve studii sledovány. Trandolapril byl doporučen u všech pacientů s poruchou funkce ledvin, diabetes nebo srdečním selháním bez ohledu na léčenou skupinu. Průměrná doba následného sledování byla 2.7 roku. Strategie léčby s verapamilem byla stejná jako s atenololem v prevenci všech případů úmrtnosti, infarktu myokardu nebo mrtvice u pacientů s onemocněním koronárních tepen. Kontrola krevního tlaku po dobu 2 let byla u obou skupin podobná. Více než 80% pacientů potřebovali užívat 2 a více medikamentů, aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku. Trandolapril byl použit v terapii s verapamilem u 63% pacientů a u 52 % pacientů v terapii s atenololem. Více než 70% všech pacientů studie INVEST dosáhli cílového krevního tlaku <140/90 mm Hg. Vysoce rizikové pacienti, tzn. pacienti s diabetem nebo s poruchou funkce ledvin museli dosáhnout nižšího krevního tlaku, aby byli monitorováni. Celkově byly hlášené nežádoucí účinky minimální a podobné co do frekvence u obou léčebných strategií. U subjektů bez diabetes mellitus na počátku studie, se nově diagnostikovaný diabetes mellitus vyskytoval méně ve skupině s verapamilem SR než ve skupině s atenololem (7.0% vs. 8.2%, poměr rizik 0.85, $p < 0.01$).

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známými poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tarka

Protože nejsou známy kinetické interakce mezi verapamilem a trandolaprilem nebo trandolaprilátem, kinetické parametry jednotlivých účinných látek se shodují s kombinovaným přípravkem.

Verapamil

Hydrochlorid verapamilu je racemická směs obsahující stejný díl R- enantiomeru a S-enantiomeru. Verapamil je rozsáhle metabolizován. Norverapamil je jeden z 12 metabolitů identifikovaný v moči, má 10 až 20% farmakologické aktivity verapamilu a tvoří až 6% vyloučeného přípravku. Plazmatické koncentrace norverapamilu a verapamilu v ustáleném stavu jsou podobné. Ustálený stav nastupuje po opakovaném jednodenním podávání za tři až čtyři dny.

Absorpce

Absorbuje se více než 90 % perorálně podaného verapamilu. Střední biologická dostupnost je pouze 22%, protože verapamil je odstraňován z krve při prvním průtoku játry a vykazuje velkou variabilitu (10-35%).

Střední biologická dostupnost se při opakovaném podávání může zvýšit na 30%. Nejvyšší plazmatické koncentrace verapamilu je dosaženo za 4 až 5 hodin. Nejvyšší plazmatické koncentrace norverapamilu je dosaženo okolo 5 až 15 hodin po podání. Přítomnost potravy nemá na biologickou dostupnost verapamilu žádný vliv.

Distribuce

Verapamil je široce distribuován tkáněmi, distribuční objem se u zdravých subjektů pohybuje od 1,8-6,8 l/kg. Vazba verapamilu na plazmatické bílkoviny je přibližně 90%.

Metabolismus

Verapamil je rozsáhle metabolizován. Metabolické studie in vitro ukazují, že verapamil je metabolizován cytochromy P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C18.

U zdravých mužů perorálně podávaný hydrochlorid verapamilu prochází rozsáhlou biotransformací v játrech, kdy bylo identifikováno 12 metabolitů, převážně jen ve stopovém množství. Většina metabolitů byla identifikována jako N a O-dealkylované produkty verapamilu. Z těchto metabolitů pouze norverapamil má nezanedbatelný farmakologický účinek (asi 20% účinku původní sloučeniny), který byl pozorován ve studii prováděné na psech.

Eliminace

Střední poločas vylučování po opakovaném podávání je 8 hodin. Přibližně 50% podané dávky se vyloučí během 24 hodin ledvinami, 70% zhruba za pět dní. Maximálně 16 % dávky se vyloučí ve stolici. Přibližně 3 % až 4% renálně eliminovaného přípravku je vyloučeno v nezměněné formě. Celková clearance verapamilu je téměř stejně rychlá jako průtok krve játry, přibližně 1 l/h/kg (rozmezí 0,7-1,3 l/h/kg).

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Údaje o farmakokinetice u dětských pacientů jsou omezené. Po intravenózním podání dávky byl střední poločas verapamilu 9,17 hodin a střední clearance byla 30 l/h, zatímco u dospělého člověka o váze 70 kg to bylo zhruba 70 l/h. Plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou u dětské populace ve srovnání s dospělými v případě perorálního podání poněkud nižší.

Geriatrickí pacienti

Vyšší věk může mít vliv na farmakokinetiku verapamilu podávaného pacientům s hypertenzí. Eliminační poločas může být u starších pacientů delší. Bylo zjištěno, že antihypertenzní účinek verapamilu není závislý na věku.

Renální insuficience

Zhoršená funkce ledvin nemá na farmakokinetiku verapamilu žádný vliv, jak ukázaly komparativní studie u pacientů s terminálním selháním ledvin a subjektů se zdravými ledvinami. Verapamil ani norverapamil není hemodialýzou významně odstraňován.

Hepatická insuficience

U pacientů s poškozenou funkcí jater je poločas verapamilu prodloužen v důsledku nižší orální clearance a vyššímu distribučnímu objemu.

Trandolapril

Trandolapril je proléčivo, které je hydrolyzováno na dvojsytný metabolit trandolaprilát. V průběhu mnohočetného podávání trandolaprilu je ustáleného stavu trandolaprilátu dosaženo v období asi čtyř dnů jak u zdravých dobrovolníků, tak u mladých i starších hypertoniků.

Absorpce

Trandolapril podaný perorálně se rychle absorbuje. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje zhruba za hodinu po podání. Úplná biologická dostupnost trandolaprilu je přibližně 10%.

Středních hodnot vrcholové plazmatické koncentrace trandolaprilátu je dosaženo přibližně za 3-8 hodin. Úplná biologická dostupnost trandolaprilátu po podání trandolaprilu je asi 13 %. Příjem potravy nemá vliv na C_{max} ani na AUC trandolaprilátu.

Distribuce

V plazmě je trandolapril vázán asi z 80 % na plazmatické bílkoviny a tento podíl nezávisí na jeho koncentraci. Distribuční objem trandolaprilu je kolem 18 litrů. Vazba trandolaprilátu je závislá na jeho koncentraci, pohybuje se v rozmezí od 65 % při 1000 ng/ml do 94 % při 0,1 ng/ml, což ukazuje na saturaci vazby se stoupající koncentrací.

Metabolismus

Trandolapril je hydrolyzován esterázou na dvojsytný metabolit trandolaprilát.

Eliminace

U zdravých dobrovolníků mizí trandolapril z plazmy rychle ve středním poločase kratším než jedna hodina. V průběhu mnohočetného podávání trandolaprilu je ustáleného stavu trandolaprilátu dosaženo v období asi čtyř dnů jak u zdravých dobrovolníků, tak u mladých i starších hypertoniků. V ustáleném

stavu se efektivní poločas trandolaprilátu pohybuje v rozmezí 15 a 23 hodin, což zahrnuje i malou frakci podané látky, která pravděpodobně představuje část vázanou v plazmě a v tkáňových ACE. Po orálním podání je u člověka vylučována radioaktivně značená látka z 33 % močí a 66 % stolicí. Asi 9-14 % podané dávky trandolaprilu je vyloučeno močí ve formě trandolaprilátu. Zanedbatelná část trandolaprilu je vylučována močí v nezměněné formě (<0,5 %). Celková plazmatická clearance trandolaprilu a trandolaprilátu je u intravenózních přibližně 2 mg dávek asi 52 litrů za hodinu u trandolaprilu a 7 litrů za hodinu u trandolaprilátu. Renální clearance trandolaprilátu se v závislosti na dávce pohybuje v rozmezí 0,5-4 litry za hodinu.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika trandolaprilu nebyla hodnocena u pacientů do 18 let věku.

Starší pacienti a rozdíly mezi pohlavími

Farmakokinetika trandolaprilu byla zkoumána i u starších pacientů (nad 65 let) a obou pohlaví. Plazmatická koncentrace trandolaprilu je u starších hypertoniků zvýšená, ale plazmatická koncentrace trandolaprilátu a inhibice aktivity ACE je u mladých i starších hypertoniků podobná. Farmakokinetika trandolaprilu a trandolaprilátu a inhibice aktivity ACE jsou u starších mužských i ženských hypertoniků podobné.

Rasové odlišnosti

Odlišnosti ve farmakokinetice u příslušníků různých ras nebyly hodnoceny.

Pacienti s renální insuficiencí

Ve srovnání se zdravými jedinci jsou plazmatické koncentrace trandolaprilu a trandolaprilátu přibližně 2-krát vyšší a renální clearance je snížena přibližně o 85 % u pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml/min a u dialyzovaných pacientů. U pacientů s poruchou renálních funkcí je doporučena úprava dávkování.

Pacienti s insuficiencí jater

V závislosti na perorálním podání byly u pacientů s lehkou až středně těžkou alkoholickou cirhózou plazmatické koncentrace trandolaprilu 9-krát vyšší a u trandolaprilátu 2-krát vyšší než u zdravých jedinců, ale inhibice aktivity ACE nebyla ovlivněna. U pacientů s insuficiencí jater by mělo být zváženo podání nižších dávek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecné toxické účinky byly u zvířat pozorovány pouze po vystavení dávám, které byly mnohonásobně vyšší než maximální dávky, kterým jsou vystaveni lidé, takže jakákoliv obava o bezpečnost u lidí je zanedbatelná. Genotoxické analýzy neodhalily žádné speciální nebezpečí pro lidi.

Studie na zvířatech prokázaly tendenci ACE inhibitory mít nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, vedoucí k smrti plodu a ke kongenitálním poruchám, zejména lebky. Soudí se, že tyto lebeční abnormality jsou způsobeny farmakologickou účinností těchto léků a mají souvislost s oligohydramniem indukovaným ACE inhibitory.

6. Farmaceutické údaje

6.1 Seznam pomocných látek

Jádru tablety:

- Mikrokystalická celulóza,

- Povidon 25,
- Natrium-alginát,
- Povidon 30,
- Magnesium-stearát,
- Hypromelosa 2910/6,
- Kukuřičný škrob,
- Monohydrát laktosy,
- Natrium-stearyl-fumarát,
- Čištěná voda.

Potahová vrstva:

Potahová soustava OPADRY OY-S-24943 růžová a OY-S-26518 světle hnědá odpovídá:

- Hypromelosa 2910/6 a 2910/15,
- Hyprolosa,
- Makrogol 400 a 6000,
- Mastek,
- Koloidní bezvodý oxid křemičitý,
- Sodná sůl dokusátu,
- Oxid titaničitý
- Červený, žlutý a černý oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvý, transparentní PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 14, 28, 56, 98 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku, zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Do 30. 4. 2023

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irsko

Od 1. 5. 2023

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15

Dublin, Irsko

8. Registrační číslo

Tarka 180 mg/2 mg tablety s řízeným uvolňováním: 58/160/06-C

Tarka 240 mg/4 mg tablety s řízeným uvolňováním: 58/161/06-C

9. Datum první registrace/prodloužení registrace

Datum první registrace: 26. 4. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 11. 2012

10. Datum revize textu

15. 11. 2022