

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

11-8448/05.01.04г.

644/14.10.03 *Мерц*

1. Име на лекарствения продукт

Tarka® 180 mg/2 mg капсули

2. Количествен и качествен състав

Всяка капсула Tarka съдържа 180 mg verapamil hydrochloride във форма с модифицирано освобождаване и 2 mg trandolapril. Помощните вещества са описани в раздел 6.1 "Списък на помощните вещества и техните количества".

3. Фармацевтична форма

Капсули

Бледо розови, матови.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Есенциална хипертония у пациенти, чието кръвно налягане се нормализира с отделните лекарствени вещества в същата дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Обичайната дозировка е една капсула Tarka веднъж дневно, приемана сутрин преди, по време на, или след закуска. Капсулите Tarka трябва да се поглъщат цели.

Дозировка при деца: Tarka е противопоказан лекарствен продукт при деца (виж раздел 4.3 "Противопоказания").

Дозировка при пациенти в напреднала възраст: виж раздел 4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба".



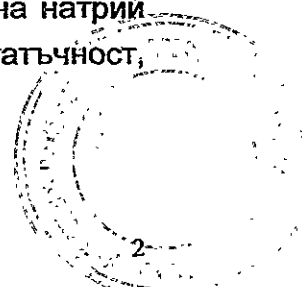
4.3 Противопоказания

- известна свръхчувствителност към trandolapril или друг ACE-инхибитор и/или verapamil;
- анамнестични данни за ангионевротичен едем, асоцииран с предходно лечение с ACE-инхибитор;
- наследствен/идиопатичен ангионевротичен едем;
- кардиогенен шок;
- неотдавнашен инфаркт на миокарда с усложнения;
- AV блок втора или трета степен без пейсмейкър;
- SA блок;
- синдром на болния синусов възел;
- застойна сърдечна недостатъчност (IV степен по NYHA);
- предсърдно мъждене в асоциация с допълнителен проводен път (напр. WPW синдром) и предсърдно трептене;
- тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 10 ml/min);
- пациенти на хемодиализа;
- чернодробна цироза с асцит;
- аортна или митрална стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия;
- първичен алдостеронизъм;
- бременност;
- кърмене;
- употреба при деца.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Симптоматична хипотония:

При определени условия Тага може епизодично да предизвика симптоматична хипотония. Рискът се повишава при пациенти със стимулирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (напр. воден или солеви дефицит вследствие на употреба на диуретици, бедна на натрий диета, диализа, диария или повръщане; левокамерна недостатъчност, реноваскуларна хипертония).



При тези пациенти с воден или солеви дефицит трябва предварително да се коригира и се препоръчва лечението да започне в болнични условия. Пациентите с прояви на хипотония по време на титриране трябва да лежат и може да се нуждаят от увеличаване на обема чрез перорален прием на течности или интравенозно вливане на физиологичен разтвор. Лечението с Така обикновено може да бъде продължено след постигане на ефективна корекция на кръвния обем и кръвното налягане.

Увреждане на бъбречната функция (виж също раздел 4.3 “Противопоказания”):

При пациентите с умерено тежко бъбречно увреждане трябва да се следи бъбречната функция. Така може да предизвика хиперкалиемия у пациенти с бъбречна недостатъчност. Остро влошаване на бъбречната функция (остра бъбречна недостатъчност) може да настъпи по-специално у пациенти с налично увреждане на бъбречната функция или със застойна сърдечна недостатъчност.

Опитът с Така при вторична хипертония и по-специално при реналноваскуларна хипертония е недостатъчен. От това следва, че Така не трябва да се прилага на такива пациенти, по-специално поради това че пациентите с двустранна стеноза на реналната артерия или едностранна стеноза на реналната артерия у лица с един действащ бъбрек (напр. пациенти с бъбречна трансплантация), са застрашени от поява на остра бъбречна недостатъчност.

Протеинурия:

Протеинурия може да настъпи най-често при пациенти с налично увреждане на бъбречната функция или приемащи сравнително големи дози АСЕ-инхибитори.

Тежко увреждане на чернодробната функция:

Тъй като терапевтичният опит при тези пациенти не е достатъчно богат, не може да се препоръча употребата на Така. Така е противопоказана при пациенти с чернодробна цироза с асцит.



Ангионевротичен едем:

В редки случаи АСЕ-инхибиторите (като trandolapril) могат да предизвикат ангионевротичен едем, включващ отичане на лицето, крайниците, езика, глотиса и/или ларинкса. Пациентите, при които настъпва ангионевротичен едем, трябва незабавно да прекратят лечението с trandolapril и да се наблюдават до отзвучаването на едема.

Ангионевротичният едем, засягащ лицето, обикновено отзвучава спонтанно. Едем, включващ не само лицето, а и глотиса, може да бъде животозастрашаващ поради риска от обструкция на въздухоносните пътища.

По-висока честота на ангиоедема се съобщава при пациентите от черната раса, лекувани с АСЕ-инхибитори, в сравнение с пациентите, принадлежащи към черната раса.

Ангионевротичният едем, включващ езика, глотиса или ларинкса, изисква незабавно подкожно приложение на 0,3-0,5 ml разтвор на epinephrine (1:1000), наред с останалите терапевтични мерки, съответстващи на състоянието.

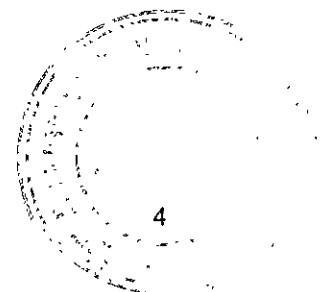
Трябва да се подхожда с внимание при пациенти с анамнестични данни за идиопатичен ангионевротичен едем; Така е противопоказана при положение, че ангионевротичният едем се явява нежелана лекарствена реакция към АСЕ-инхибитор (виж раздел 4.3 "Противопоказания").

Неутропения/агранулоцитоза:

Рискът от неутропения изглежда е свързан с дозата и вида, и зависи от клиничния статус на пациента. Наблюдава се рядко у пациенти без усложнения, но може да настъпи у пациенти с известна степен на бъбречно увреждане, по-специално когато то се асоциира с болест на съединителната тъкан, напр. системен lupus erythematosus, склеродермия и при лечение с имunosупресивни продукти. След отнемането на АСЕ-инхибитора реакцията е обратима.

Кашлица:

По време на лечението с АСЕ-инхибитор е възможно да настъпи суха или непродуктивна кашлица, която отзвучава след отнемане на лекарствения продукт.



Хиперкалиемия:

Хиперкалиемия може да настъпи по време на лечение с АСЕ-инхибитор, по-специално при наличие на бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност. В общия случай не се препоръчват калиеви препарати или калий-запазващи диуретици, тъй като те могат да доведат до значително повишение на плазмените концентрации на калия. В случай че се сметне за подходящо приложението на упоменатите продукти, те трябва да се употребяват при често наблюдение на серумните концентрации на калия.

Пациенти в напреднала възраст:

Така е проучена само при ограничен брой пациенти в напреднала възраст с хипертония. Фармакокинетичните данни сочат, че системната наличност на Така е по-висока при пациентите в напреднала възраст, в сравнение с по-млади пациенти. При някои пациенти в напреднала възраст понижението на кръвното налягане може да бъде по-изразено, в сравнение с останалите. Препоръчва се оценка на бъбречната функция в началото на лечението.

Пациенти след хирургическа намеса:

При пациенти след тежка хирургическа намеса, изискваща обща анестезия, АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат хипотония, която може да се коригира с плазмени експандери.

Нарушена проводимост:

Лекарственият продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти с атриовентрикуларен блок първа степен. (виж също раздел 4.3 "Противопоказания").

Брадикардия:

Така трябва да се прилага внимателно при пациенти с брадикардия.

Заболявания, при които е нарушена невромускулната трансмисия:

Така трябва да се прилага внимателно при пациенти със заболявания, при които невромускулната трансмисия се влошава (миастения гравис, синдром на Lambert-Eaton, напреднала мускулна дистрофия на Duchenne).

Пациенти на хемодиализа (виж раздел 4.3 “Противопоказания”):

При пациенти на успоредно лечение с АСЕ-инхибитори и хемодиализа с polyacrylonitrile methallyl sulphonate high-flux мембрани (напр. “AN 69”) настъпва анафилактоидна реакция. Следователно, такива мембрани не трябва да се използват при този тип пациенти.

Десенсибилизация:

Анафилактоидни реакции (в някои случаи животозастрашаващи) могат да настъпят у пациенти, подложени на АСЕ-инхибиторна терапия и съпътстваща десенсибилизация срещу животински отрови.

LDL-apheresis:

Установени са животозастрашаващи анафилактоидни реакции, когато пациенти на LDL-apheresis приемат успоредно АСЕ-инхибитори.

Оценката на пациентите трябва да включва оценка на бъбречната функция преди започване и по време на лечението.

За оценка на терапевтичния отговор към Tarka кръвното налягане трябва да се измерва преди приема на всяка следваща доза.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Лекарствени комбинации, които не се препоръчват:

- Калий-запазващи диуретици или калиеви добавки: АСЕ-инхибиторите отслабват индуцираното от диуретиците понижение на калия. Калий-запазващите диуретици като spironolactone, triamterene или amiloride, калиевите препарати или съдържащите калий соли заместители могат да доведат до значително повишение на серумните концентрации на калия, по-специално при наличие на увреждане на бъбречната функция. При индицирано успоредно приложение поради демонстрирана хипокалиемия те трябва да се употребяват внимателно и при често наблюдение на серумните концентрации на калия.
- Не се препоръчва успоредна употреба на verapamil и dantrolene.



Предупреждения за употреба:

- Антихипертензивни вещества: усилват хипотензивното действие на Tarka.
- Диуретици: При пациенти на диуретици и по-специално при пациенти със соли и/или воден дефицит може да настъпи прекомерно понижение на кръвното налягане след започване на лечение с ACE-инхибитор. Възможността за хипотензивни ефекти може да бъде намалена чрез преустановяване приема на диуретика, чрез увеличен прием на течности и соли преди приема и чрез приложение на малки дози в началото на лечението. По-нататъшното увеличение на дозировката трябва да се извършва внимателно.
- Литий: Има съобщения както за усилване, така и за отслабване на ефектите на лития, прилаган успоредно с verapamil. Успоредното приложение на ACE-инхибитори и литий може да намали екскрецията на лития. Серумните концентрации на лития трябва непрекъснато да се следят.
- Анестетици: Tarka може да усилва хипотензивните ефекти на някои анестетици.
- Наркотични лекарствени продукти/антипсихотици: възможно е настъпване на постурална хипотония.
- Alloripinol, цитостатици и имunosупресори, системни кортикостероиди или procainamide: успоредното им приложение с ACE-инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.
- Кардиодепресивни лекарствени продукти: успоредното приложение на verapamil и кардиодепресивни лекарствени продукти, т.е. лекарствени продукти, които инхибират генерирането на сърдечния импулс и проводимостта (като бета-адренергичните блокери, антиаритмичните лекарствени продукти, инхалаторните анестетици) могат да предизвикат нежелани адитивни ефекти.
- Quinidine: Успоредната употреба на quinidine и перорален verapamil от пациенти с хипертрофична (обструктивна) кардиомиопатия е довеждала до хипотония и белодробен едем в малък брой случаи.
- Digoxin: Има съобщения, че успоредната употреба на digoxin и verapamil води до 50-75% по-високи плазмени концентрации на digoxin, което изисква намаляване на дозировката на digoxin.
- Миорелаксанти: Ефектът на миорелаксантите може да се усилва.



- Транквилизатори/антидепресанти: Както при всички останали антихипертензивни лекарствени продукти, при комбинирането на Тага с основните транквилизатори или антидепресанти, съдържащи imipramine, съществува повишен риск от ортостатична хипотония.

Повишено внимание:

- Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти: приложението на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛ) може да намали антихипертензивното действие на АСЕ-инхибитора. Описано е също така, че НСПВЛ и АСЕ-инхибиторите имат адитивно действие за повишаване на серумния калий, същевременно бъбречната функция може да се влоши. Тези ефекти по принцип са обратими и настъпват по-специално при пациенти с компрометирана бъбречна функция.
- Антиацидни продукти: индуцират намалена бионаличност на АСЕ-инхибиторите.
- Симпатикомиметици: възможно е да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите; пациентът трябва внимателно да се наблюдава, за да се установи дали се получава желаният ефект.
- Алкохол: усилва хипотензивния ефект.
- Verapamil може да увеличи плазмените концентрации на carbamazepine, cyclosporine и theophylline.
- Rifampicin, phenytoin и phenobarbital редуцират ефикасността на verapamil, докато cimetidine може да усилва действието на verapamil.
- Антидиабетни лекарствени продукти: в редки случаи може да се наложи коригиране на дозировката на антидиабетните лекарствени продукти или на Тага, по-специално в началото на лечението, поради усиленото редуциране на кръвната захар.
- Има обективни данни, че сокът от грейпфрут повишава плазмените концентрации на verapamil – една от съставките на Тага. Сок от грейпфрут, следователно, не трябва да се приема едновременно с Тага.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Безопасната употреба на Тагка от бременни жени не е адекватно документирана.

Съществуват обаче непубликувани съобщения за белодробна хипоплазия у новородени, забавяне на вътрематочния растеж, както и отворен ductus arteriosus, недоразвитост на черепа след излагане на плода на действието на ACE-инхибитори. Също така, фармакологичната активност на ACE-инхибиторите се съвместява с възможността за хипотония на плода, която може да се асоциира с олигурия/анурия на плода/новороденото и олигохидрамнион (виж също раздел 5.3 "Предклинични данни за безопасност").

Тератогенни ефекти се очакват предимно от страна на ACE-инхибиторите, когато се употребяват по време на втория и третия триместър на бременността и не е известно дали излагането на ембриона/плода на действието ACE-инхибитори само по време на първия триместър на бременността е тератогенно или ембрио/фетотоксично. Жените, които желаят да забременеят или са бременни трябва да се консултират незабавно с лекар, за да може да им се назначи алтернативно фармакологично лечение.

Жени с детероден потенциал:

Лекарят трябва да инструктира жената с детероден потенциал по подходящ начин преди да ѝ предпише ACE-инхибитор.

Кърмене:

Тагка е противопоказан лекарствен продукт през времетраенето на кърменето.

4.7 Ефекти върху възможността за шофиране и работа с машини

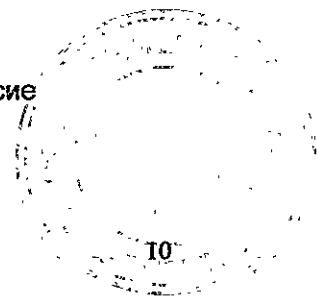
Въпреки че не са установени ефекти върху способността за шофиране и работа с машини, не може изобщо да се отхвърли възможността за влошаване на вниманието, тъй като Тагка може да предизвика замаяност и умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции на TarKa са в съзвучие с тези на отделните съставки на лекарствения продукт или на съответния клас лекарствени продукти. Най-често съобщаваните нежелани реакции са засилена кашлица, главоболие, запек, световъртеж, замаяност и горещи вълни (виж таблицата по-долу).

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани спонтанно или наблюдавани в условията на клинични изпитвания, са описани в таблицата по-долу. При всяка система или орган нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота както следва: често ($>1/100$, $<1/10$); нечесто ($>1/1000$, $>1/100$); рядко ($>1/10000$, $<1/1000$); много рядко ($<1/10000$), включително изолирани съобщения.

Системи и органи	Честота	Нежелани реакции
Кръвоносна и лимфна система	Много рядко	<ul style="list-style-type: none">• левкопения• панцитопения• тромбоцитопения
	Имунна система	
Метаболизъм и храносмилане	Нечесто	<ul style="list-style-type: none">• алергични реакции, неспецифицирани• повишен гамаглобулин
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none">• свръхчувствителност, неспецифицирана
Психиатрични нарушения	Нечесто	<ul style="list-style-type: none">• хиперлипидемия
	Рядко	<ul style="list-style-type: none">• анорексия
Нервна система	Нечесто	<ul style="list-style-type: none">• сънливост
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none">• агресивност• тревожност• депресия• нервност
	Често	<ul style="list-style-type: none">• замаяност• световъртеж
	Нечесто	
	Рядко	<ul style="list-style-type: none">• тремор
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none">• колапс• нарушено равновесие



Очи	—	<ul style="list-style-type: none"> • безсъние • парестезия или хиперестезия • синкоп или остра циркулаторна недостатъчност със загуба на съзнание • промени във вкуса • слабост 	—
Сърдечносъдова система	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • Абнормно/замъглено виждане 	
	Често	<ul style="list-style-type: none"> • горещи вълни 	
	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • AV блок I степен • палпитации 	
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • ангина пекторис • предсърдно мъждене • AV блок, пълен • AV блок неспецифициран • брадикардия • сърдечен арест • едем периферен • едем неспецифициран • зачервяване • сърдечна недостатъчност • хипотонични ефекти, вкл. ортостаза или колебания на кръвното налягане (виж раздел 4.4) • тахикардия • мозъчен кръвоизлив 	
Дихателна система, гръдни и медиастинални ефекти			
	Често	<ul style="list-style-type: none"> • засилена кашлица 	
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • астма • бронхит • задух • конгестия на синусите 	
Гастроинтестинална система			
	Често	<ul style="list-style-type: none"> • запек 	
	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • коремна болка • диария • гастроинтестинални неспецифицирани разстройства • гадене 	
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • сухота в устата/гърлото • панкреатит • повръщане 	
Хепатобилиарна система			
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • холестаза • хепатит • повишение на γGT 	

Кожа и подкожна тъкан		<ul style="list-style-type: none"> • повишение на LDH • повишение на липазите • жълтеница
	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • едем на лицето • сърбеж • обрив • засилено изпотяване
	Рядко	<ul style="list-style-type: none"> • косопад • херпес симплекс • кожни нарушения неспецифицирани
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • ангионевротичен едем (виж раздел 4.4) • <i>erythema multiforme</i> • екзантема или дерматит • псориазис • уртикария
Мускулноскелетна система, съединителна тъкан и кости		
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • артралгия • миалгия • миастения
Бъбреци и отделителна система		
	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • полиурия
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • остра бъбречна недостатъчност (виж раздел 4.4)
Репродуктивна система, млечни жлези		
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • гинекомастия • импотентност
Общи разстройства и състояния на мястото на приложение		
	Често	<ul style="list-style-type: none"> • главоболие
	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • гръдна болка
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • умора или астения
Аномалии при лабораторни изследвания		
	Нечесто	<ul style="list-style-type: none"> • абнормни резултати от чернодробни изследвания
	Рядко	<ul style="list-style-type: none"> • билирубинемия
	Много рядко	<ul style="list-style-type: none"> • повишение на алкалната фосфатаза • повишение на серумния калий • повишение на трансaminaзите

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции не са съобщавани по отношение на Тага, но като цяло се приема, че може да са свързани с АСЕ-инхибиторите:

- Кръвоносна и лимфна система: спад на хемоглобина и хематокрита и, в индивидуални случаи, агранулоцитоза. Изолирани случаи на хематолитична анемия са съобщавани при пациенти с конгенитален дефицит на G-6-PDH.

- Психиатрични нарушения: епизодично – обърканост.
- Нервна система: рядко – нарушения на съня.
- Уши и лабиринт: рядко – проблеми с равновесието, шум в ушите.
- Сърдечносъдова система: в индивидуални случаи при ACE-инхибиторите има съобщения за аритмия, инфаркт на миокарда и транзиторни исхемични атаки в асоциация с хипотония.
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: рядко – синусит, ринит, глосит и бронхоспазъм.
- Гастроинтестинална система: изолирани случаи на нарушено храносмилане, индивидуални случаи на илеус.
- Хепатобилиарна система: индивидуални случаи на холестатична жълтеница.
- Кожа и подкожни тъкани: епизодични случаи на алергични реакции и реакции на свръхчувствителност като синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза. Тези реакции може да се придружават от висока температура, миалгия, артралгия, еозинофилия и/или повишени титри на ANA.
- Изследвания: повишение на кръвната урея и плазмения креатинин може да настъпят, по-специално, при наличие на бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и реноваскуларна хипертония. Тези повишения, обаче, отзвучават след преустановяване на приема.

В изолирани случаи след започване на лечение с ACE-инхибитори настъпваше симптоматична или тежка хипертония, по-специално у някои рискови групи пациенти, като пациенти със стимулирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система.

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции все още не са съобщавани при Тага, но като цяло се приема, че може да имат връзка с фенилалкиламиновите калциеви антагонисти:

- Нервна система: в някои случаи може да възникне екстрапирамидална симптоматика (Паркинсонова болест, хореоатетоза, дистоничен синдром). Опитът досега показва, че тези симптоми отзвучават след прекратяване на приема на лекарствения продукт. Има изолирани съобщения за екзацербация на myasthenia gravis, синдром на Lambert-Eaton и напреднали случаи на мускулна дистрофия на Duchenne.

- Гастроинтестинална система: гингивална хиперплазия след продължително лечение се среща изключително рядко и е обратима след прекратяване на лечението.
- Кожа и подкожни тъкани: описани са синдром на Stevens-Johnson и еритромелалгия. Има съобщения за изолирани случаи на алергични кожни реакции като еритема.
- Репродуктивна система и млечни жлези: описани са случаи на хиперпролактинемия и галакторея.

Прекомерна хипотония у пациенти с ангина пекторис или мозъчносъдова болест, лекувани с *vegaratril*, може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчносъдов инцидент.

4.9 Предозиране

Засега няма съобщения за предозиране на комбинирания продукт.

Най-голямата доза, прилагана в условията на клинични изпитвания, беше 16 mg *trandolapril*. Тази доза не доведе до признаци или симптоми на непоносимост.

Най-важният симптом, който се очаква при значително предозиране, е хипотония. В такъв случай се препоръчва приложение на нормален физиологичен разтвор.

Най-важните признаци и симптоми при предозиране на *vegaratril* се дължат на фармакологичната активност на лекарствения продукт в сърдечносъдовата система и включват хипотония, произтичаща от периферната вазодилатация и негативния инотропен ефект, потискане на генерирането на импулси в синусовия възел и нарушения в проводимостта на сърдечните импулси, които могат да доведат до синусова брадикардия, синусов арест, AV блок и асистолия.

След перорално предозиране на *vegaratril* пациентът трябва да се наблюдава внимателно и да се лекува в интензивно отделение. Лечението при предозиране трябва да цели предотвратяване на по-нататъшната резорбция на *vegaratril* от страна на гастроинтестиналния тракт, като се осигури симптоматично лечение на токсичните ефекти (виж по-горе) и компенсирание на калций-антагонистичните ефекти на този лекарствен

продукт. По-нататъшната резорбция на verapamil от гастроинтестиналния тракт може да се предотврати чрез промивка на стомаха, приложение на адсорбиращи вещества (активен въглен) и очистително (натриев сулфат). Освен общите поддържащи мерки в отговор на тежката хипотония (при шок) като поддържане на адекватен обем на циркулиращата кръв чрез вливане на плазма или плазмени експандери, може да се окаже необходимо да се стимулира сърдечния мускул с позитивни инотропни лекарствени продукти като dopamine, dobutamine или isoproterenol.

Atropine (или methylatropine) може да бъде от полза за контрол на синусовата брадикардия.

AV блок трябва да се лекува със симпатикомиметични лекарствени продукти (isoproterenol или metaproterenol) или с пейсмейкър. Асистолията може да се контролира с обичайни мерки, включително кардиопулмонална реанимация, поставяне на пейсмейкър и т.н. Калциево антагонистичният ефект може да се неутрализира чрез парентерално приложение на калций, например под формата на калциев глюконат.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Tarka представлява фиксирана комбинация на забавящия сърдечната честота калциев антагонист verapamil и ACE-инхибитораtrandolapril (ATC код: C08DA51).

Verapamil

Фармакологичното действие на verapamil се дължи на инхибирането на инфлукса на калциеви йони през бавните канали на клетъчната мембрана на клетките на гладката мускулатура на кръвоносните съдове и на преводната система и контрактилните клетки на сърцето.

Механизмът на действие на verapamil произвежда следните ефекти:

1. Артериална вазодилатация

Verapamil понижава артериалното налягане в покой и при определена степен на усилие чрез разширяване на периферните артериоли.

Това намаление на общото периферно съпротивление (след натоварване) намалява нуждата на сърдечния мускул от кислород и консумацията на енергия.

2. Намаляване на контрактилитета на сърдечния мускул

Негативната инотропна активност на *verapamil* може да се компенсира чрез намаляване на общото периферно съпротивление.

Сърдечният индекс не спада, освен при пациенти с предходна левокамерна дисфункция.

Verapamil не повлиява симпатиковата регулация на сърцето, тъй като не блокира бета-адренергичните рецептори.

Поради това спастичният бронхит и подобни състояния са противопоказани за приложението на *verapamil*.

Trandolapril

Trandolapril потиска плазмената ренин-ангиотензин-алдостеронова система (RAS). Ренин представлява ендогенен ензим, който се синтезира от бъбреците и се освобождава в кръвния ток, където конвертира ангиотензиноген до ангиотензин I – един сравнително неактивен декапептид. Ангиотензин I впоследствие се конвертира от ангиотензин конвертиращия ензим (един вид пептидилдипептидаза) до ангиотензин II. Ангиотензин II е мощен вазоконстриктор, отговорен за артериалната вазоконстрикция и повишеното кръвно налягане, както и за стимулирането на надбъбречната жлеза да секретира алдостерон. Инхибирането на ACE води до намаляване на плазмения ангиотензин II, което от своя страна води до намаляване на вазопресорната активност и до намаляване на секрецията на алдостерон. Въпреки че последното намаление е малко, може да настъпи много леко повишение на серумните концентрации на калия, наред със загуба на натрий и течности. Прекъсването на негативната обратна връзка на ангиотензин II към секрецията на ренин води до повишаване на активността на плазмения ренин.

Друга функция на конвертиращия ензим е да разгражда мощния съдоразширяващ кинин пептид брадикин до неактивни метаболити. Поради това инхибирането на ACE води до повишаване на активността на циркулиращата и локалната каликреин-кининова система, което допринася за периферната вазодилатация чрез активиране на простагландиновата система. Възможно е този механизъм да участва в

хипотензивното действие на ACE-инхибиторите и да е отговорен за определени странични ефекти. При пациенти с хипертония приложението на ACE-инхибитори води до понижаване на кръвното налягане в легнало и изправено положение до около същата степен без компенсаторно ускоряване на сърдечната честота. Периферното артериално съпротивление се намалява без да настъпва промяна или увеличение на сърдечния дебит.

Има увеличение на кръвния ток през бъбреците, а скоростта на гломерулната филтрация обикновено остава непроменена. При някои пациенти може да са необходими няколко седмици лечение за постигане на оптимално понижаване на кръвното налягане. Антихипертензивното действие се поддържа при продължително лечение. Рязкото отнемане на лекарствения продукт не се асоциираше с бързо повишаване на кръвното налягане. Антихипертензивното действие на trandolapril настъпва до един час след приема на дозата и продължава 24 часа, но trandolapril не се отразява на 24-часовата крива на циркадния ритъм на кръвното налягане.

Tarka

Нито изследванията при животни, нито изпитванията при здрави доброволци демонстрираха фармакокинетични или RAS взаимодействия между verapamil и trandolapril. Поради това наблюдаваната синергична активност на тези два лекарствени продукта трябва да се дължи на тяхното допълващо се фармакодинамично действие.

В клинични изпитвания Tarka беше по-ефикасния лекарствен продукт за понижаване на високо кръвно налягане в сравнение с всяко едно от съставлящите го вещества поотделно. В дългосрочни клинични изпитвания Tarka се доказва като безопасен и добре поносим лекарствен продукт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Verapamil

Резорбция:

Около 90% от приетия перорално verapamil се резорбира. Средната бионаличност е ниска – 22%, поради екстензивната чернодробна first-pass екстракция и показва голяма вариабилност (10-35%). Средната

бионаличност след многократен прием може да се повиши до 30%. Приема на храна не се отразява на бионаличността на verapamil.

Разпределение и биотрансформация:

Средното време до достигане на максимална плазмена концентрация е 4 часа. Максималната плазмена концентрация на norverapamil се достига около 6 часа след приема на дозата.

Стабилна (steady-state) плазмена концентрация след неколкократен дневен прием се достига след 3-4 дни.

Свързването с плазмените протеини е около 90%.

Елиминиране:

Средното време на полуелиминиране след многократен прием е 8 часа. 3-4% от дозата се екскретира в непроменен вид чрез бъбреците. Метаболитите се екскретират в урината (70%) и в изпражненията (16%). Norverapamil е един от 12-те метаболита, идентифицирани в урината, притежава 10-20% от фармакологичната активност на verapamil и представлява 6% от екскретирания лекарствен продукт. Стабилните плазмени концентрации на norverapamil и verapamil са сходни. Кинетиката на verapamil не се влияе от увреждането на бъбречната функция.

Бионаличността и полуелиминирането на verapamil се повишават у пациенти с чернодробна цироза. Кинетиката на verapamil не се променя, обаче, у пациенти с компенсирана чернодробна дисфункция. Бъбречната функция не влияе на елиминирането на verapamil.

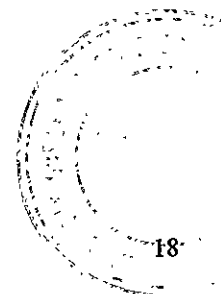
Trandolapril

Резорбция:

Приетият перорално trandolapril се резорбира бързо. Резорбцията е около 40-60% и не зависи от приема на храна.

Времето до достигане на максимална плазмена концентрация е около 30 минути.

Разпределение и биотрансформация:



Trandolapril изчезва от плазмата много бързо и времето на полуелиминиране е по-малко от един час.

Trandolapril се хидролизира в плазмата и образува trandolaprilat – един специфичен инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим (ACE). Количеството на образувания trandolaprilat не зависи от приема на храна.

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на trandolaprilat е 4-6 часа.

Свързването на trandolaprilat с плазмените протеини е повече от 80%. Trandolaprilat се свързва с голям афинитет с ACE и това е процес на сатурация. Повечето от циркулиращия trandolaprilat се свързва с албумина в процес на ненасищане. Стабилната плазмена концентрация след многократен прием веднъж дневно се достига след около 4 дни при здрави доброволци, както и при по-млади пациенти и пациенти в напреднала възраст с хипертония.

Ефективното време на полуелиминиране, изчислено от акумулацията, е 16-24 часа.

Елиминиране:

10-15% от приетата доза trandolapril се екскретира в урината като непроменен trandolaprilat. След перорален прием на радиоактивно белязан trandolapril една трета от радиоактивността се установява в урината и две трети – в изпражненията.

Бъбречният клирънс на trandolaprilat показва линейна зависимост с креатининовия клирънс. Плазмената концентрация на trandolaprilat е значително по-висока у пациенти, чийто креатининов клирънс е ≤ 30 ml/min. След многократен перорален прием при пациенти с хронична бъбречна дисфункция стабилната концентрация обаче също се достига след четири дни, независимо от степента на увреждане на бъбречната функция.

Плазмените концентрации на trandolapril при пациенти с чернодробна цироза могат да бъдат 10 пъти по-високи, в сравнение с тези при здрави доброволци. Плазмените концентрации и бъбречната екскреция на trandolaprilat също са по-високи при пациентите с цироза, макар и в по-малка степен.



Кинетиката на trandolapril(at) не се променя при пациенти с компенсирана чернодробна дисфункция.

Така

Тъй като няма известни кинетични взаимодействия между verapamil и trandolapril или trandolaprilat, параметрите на всяко едно от тези лекарствени продукти важат и за комбинирания продукт.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Общотоксични ефекти бяха наблюдавани у животни само при експозиция доста над максималната за човека, което дава основание за пренебрежимо малка загриженост за безопасността при човека. Изследванията за генотоксичност не разкриха специфични рискове за човека.

Изследванията при животни показаха, че при ACE-инхибиторите има тенденция за притежаване на нежелани действия върху късното развитие на плода, което води до смърт на плода и по-специално до вродени аномалии на черепа. Счита се че тези черепни аномалии се дължат на фармакологичното действие на тези лекарствени продукти и са свързани с индуцирания от ACE-инхибитора олигохидрамнион.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Така съдържа и следните помощни вещества:

Таблетки филмирани verapamil :

- Microcrystalline cellulose
- Povidone
- Sodium alginate
- Magnesium stearate
- Hypromellose
- Hydroxypropylcellulose
- Macrogol 400 and 6000
- Talc

- Colloidal anhydrous silica
- Docusate sodium
- Titanium dioxide (E171).

Гранули trandolapril:

- Maize starch
- Lactose monohydrate
- Povidone
- Sodium stearyl fumarate

Капсули Tarka:

- Titanium dioxide (E171)
- Iron oxide (E172)
- Gelatine
- Sodium lauryl sulphate

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура до 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC/PVDC-алуминий.

Кутия с 28 капсули в блистери.

6.6 Препоръки при употреба

Няма.

- Colloidal anhydrous silica
- Docusate sodium
- Titanium dioxide (E171).

Гранули trandolapril:

- Maize starch
- Lactose monohydrate
- Povidone
- Sodium stearyl fumarate

Капсули Tarka:

- Titanium dioxide (E171)
- Iron oxide (E172)
- Gelatine
- Sodium lauryl sulphate

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC/PVDC-алуминий.

Кутия с 28 капсули в блистери.

6.6 Препоръки при употреба

Няма.



7. Име и адрес на производителя

Abbott GmbH & Co. KG
67061 Ludwigshafen
Germany

Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Abbott GmbH & Co. KG
65205 Wiesbaden
Germany

8. Номер на първата регистрация
9700598 / 22.12.1997 год.

9. Дата на частични промени в текста

Август 2001 г.

