

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Идентификационен номер на продукта - Приложение I	
Към Рег. №	20092573
Разрешение №	B 61/M1/M6-53264
05. 02. 2021	

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тарка 240 mg/2 mg таблетки с изменено освобождаване  
Tarka 240 mg/2 mg modified-release tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка двуслойна таблетка с изменено освобождаване съдържа съответно:  
Верапамил хидрохлорид (*verapamil hydrochloride*) 240 mg и трандолаприл (*trandolapril*) 2 mg

Помощни вещества с известно действие:

Всяка двуслойна таблетка с изменено освобождаване съдържа 107,00 mg лактоза монохидрат.  
Всяка двуслойна таблетка с изменено освобождаване съдържа 37,3 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване

Тарка 240 mg/2 mg таблетки с изменено освобождаване, охра на цвят, с овална форма, гравирани с '242' от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

##### Възрастни пациенти:

Обичайната дозировка е една таблетка дневно.

##### Специални популации

###### *Педиатрична популация*

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

###### *Пациенти в старческа възраст*

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



### Начин на приложение

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

### 4.3 Противопоказания

Тарка е противопоказана при:

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

Поради активното вещество верапамил хидрохлорид, Тарка е противопоказана при:

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

Поради активното вещество трандолаприл, Тарка е противопоказана при:

- Анамнеза за ангиоедем, свързан с приложението на ACE-инхибитор
- Наследствен/идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба” и точка 4.6 “Фертилитет, бременност и кърмене”)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Диализа
- Едновременна употреба на Тарка с алискирен-съдържащи лекарствени продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 „Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“ и 5.1 „Фармакодинамични свойства“)
- Чернодробна цироза с асцит
- Едновременна употреба със сакубитрил/валсартан. Тарка не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).

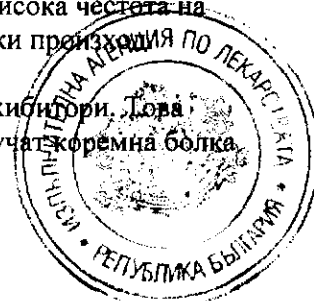
### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

#### Ангиоедем

Трандолаприл може да причини ангиоедем, което включва подуване на лицето, крайниците, езика, глотиса и/или ларинкса. За ACE-инхибиторите е показано, че причиняват по-висока честота на ангиоедем при афроамериканци, отколкото при пациенти с не-афроамерикански произход.

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



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

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

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишения риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/ валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза трандолаприл. Лечение с трандолаприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

#### Пациенти с реноваскуларна хипертония

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

#### Бъбречно увреждане

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

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

#### Протеинурия

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

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

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



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

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

#### Серумен калий

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

#### Кашлица

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

#### Бременност

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

#### Кърмене

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

#### Симптоматична хипотония

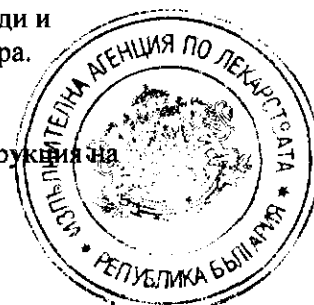
При пациенти с неусложнена хипертония е наблюдавана симптоматична хипотония след началната доза трандолаприл, както и след повишаване на дозата на трандолаприл. Това е вероятно да настъпи при пациенти, които са с обемен или солеви дефицит от продължителна диуретична терапия, ограничение на солта в диетата,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

#### Агранулоцитоза и потискане на костния мозък

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

#### Аортна стеноза/обструкция на изходящия кръвен поток

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



### Увредена чернодробна функция

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

### Операция/Анестезия

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

### Десенсибилизация

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

### LDL Афереза

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

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

### Остър миокарден инфаркт

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

### Сърдечен блок / AV блок I степен / Брадикардия / Асистолия

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

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

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

### Бета-адренергични блокери

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

### Дигоксин

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



### Сърдечна недостатъчност

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

### Хипотония

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

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

### Нарушения на нервно-мускулното предаване

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

### **Други**

#### Специални пациентски популации

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

#### Бъбречно увреждане

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

Верапамил не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

#### Чернодробно увреждане

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

#### Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 37,3 mg натрий на таблетка, които са еквивалентни на 1,9% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

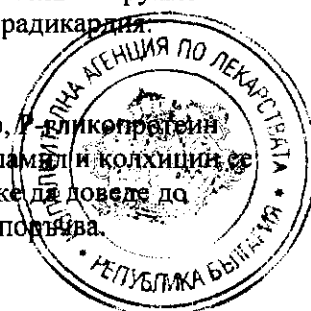
Взаимодействията с други лекарствени продукти могат да възникнат в резултат на фармакодинамично или фармакокинетично взаимодействие или комбинация от двете. В случаите, когато събитията са свързани както с фармакодинамични, така и с фармакокинетични взаимодействия, са посочени препратки към съответния раздел.

#### Комбинации, които не се препоръчват

- *Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем:* Едновременната употреба на Тарка с ACE-инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това увеличава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).



- *Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиодем (вж. точка 4.4).*
- *Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта:* Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с Тарка, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато Тарка се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на Тарка с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.
- *Циклоспорин:* При съпътстваща употреба на АСЕ-инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.
- *Хепарин:* При съпътстваща употреба на АСЕ-инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.
- *Ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен:* Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно лекарство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).
- *Дантролен:* Не се препоръчва едновременната употреба на верапамил с дантролен.
- *Ивабрадин:* Едновременната употреба с ивабрадин е противопоказана поради допълнителния ефект на понижаване на сърдечната честота на верапамил спрямо ивабрадин (вж. Точка 4.3).
- *HIV антивирусни лекарствени продукти:* Поради метаболитния инхибиращ потенциал на някои от HIV антивирусните лекарствени продукти като ритонавир, плазмените концентрации на верапамил могат да се повишат. Необходимо е повишено внимание или намаляване дозата на верапамил.
- *Литий:* има съобщения както за увеличение, така и за намаляване на ефектите на литий, използван едновременно с верапамил. Едновременното приложение на АСЕ-инхибитори с литий може да намали екскрецията на литий. Серумните нива на литий трябва да се наблюдават често (вж. точка 4.4).
- *Интравенозните бета-блокери не трябва да се прилагат по време на лечение с Тарка (вж. точка 4.3). Комбинацията на верапамил с бета-блокери може да причини тежко нарушение на AV проводимостта, което в някои случаи може да доведе до тежка брадикардия. Сериозна кардиодепресия също може да възникне.*
- *Колхицин е субстрат както на CYP3A, така и на ефлуксния транспортер P-гликопротеин (P-gp). Известно е, че верапамил инхибира CYP3A и P-gp. Когато верапамил и колхицин се прилагат заедно, инхибирането на P-gp и/или CYP3A от верапамил може да доведе до повишена експозиция на колхицин. Комбинираната употреба не се препоръчва.*



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

#### Предпазни мерки при употреба

- **Антихипертензивни лекарствени продукти:** повишаване на хипотензивния ефект на Тарка (вж. „Фармакокинетични взаимодействия с верапамил“).
- **Диуретици:** пациентите на лечение с диуретици и особено тези с обемен и/или солев дефицит могат да имат прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на терапия с АСЕ-инхибитор. Възможността за хипотензивни ефекти може да бъде намалена чрез прекратяване на диуретика, чрез увеличаване на обема или приема на сол преди прием и чрез започване на терапия с ниски дози. По-нататъшното увеличаване на дозата трябва да се извършва с повишено внимание.
- **Анестетици:** Тарка може да засили хипотензивните ефекти на някои анестетични лекарствени продукти.
- **Наркотици/антипсихотици:** може да се появи постурална хипотония.
- **Транквиланти/антидепресанти:** както при всички антихипертензивни лекарства, има повишен риск от ортостатична хипотония при комбиниране на Тарка с основни транквиланти или антидепресанти, съдържащи имипрамин (вж. „Фармакокинетични взаимодействия с верапамил“).
- **Алопуринол, цитостатични или имуносупресивни лекарствени продукти, системни кортикостероиди или прокаинамид:** едновременното приложение с АСЕ-инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения (вж. „Фармакокинетични взаимодействия с верапамил“).
- **Кардиодепресивни лекарствени продукти:** едновременната употреба на верапамил и кардиодепресивни лекарства, т.е. лекарствени продукти, които инхибират генерирането и провеждането на сърдечен импулс (напр. бета-адренергични блокери, антиаритмични лекарствени средства, инхалационни анестетици), могат да предизвикат нежелателни адитивни ефекти (вж. „Фармакокинетични взаимодействия с верапамил“).
- **Хинидин:** едновременната употреба на хинидин и перорален верапамил при пациенти с хипертрофична (обструктивна) кардиомиопатия е довела до хипотония и белодробен оток в малък брой случаи (вж. „Фармакокинетични взаимодействия с верапамил“).
- **Дигоксин и дигитоксин:** Съобщава се, че едновременната употреба на дигоксин и верапамил води до 50-75% по-високи плазмени концентрации на дигоксин, което изисква намаляване на дозата на дигоксин и дигитоксин. Верапамил също е показал, че намалява общия телесен клирънс и извънречалния клирънс на дигитоксин съответно с 27% и 29% (вж. „Фармакокинетични взаимодействия с верапамил“).
- **Дабигатран:** Очаква се едновременното приложение на верапамил с дабигатран да доведе до повишени плазмени концентрации на дабигатран. Трябва да се внимава поради риск от кървене. Когато едновременно с дабигатран етексилат (150 mg) се прилага перорален верапамил,  $C_{max}$  и AUC на дабигатран се увеличават, но величината на тази промяна се различава в зависимост от времето на приложение и състава на верапамил. Експозицията на дабигатран се повишава при прилагане на 240 mg верапамил с удължено освобождаване (увеличаване на  $C_{max}$  с около 90% и AUC с около 70%).





Препоръчва се стриктно клинично наблюдение, когато верапамил се комбинира с дабигатран етексилат и най-вече при поява на кървене, особено при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

- *Други директни перорални антикоагуланти (DOACs):* Системната бионаличност на DOACs, които са субстрати за Pgp и/или метаболизиращи от CYP3A4, се очаква да се увеличи при едновременно приложение на верапамил. Данните предполагат възможно увеличаване на риска от кървене, особено при пациенти с други рискови фактори. Може да се наложи да се намали дозата DOACs при едновременно приложение с верапамил (вижте указанията за дозиране в продуктовата информация на DOAC).
- *Мускулни релаксанти:* ефектът от мускулните релаксанти (като нервно-мускулни блокери) може да се засили.

#### Да се има предвид

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

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

- *Антиациди:* могат да намалят бионаличност на ACE-инхибиторите.
- *Симпатомиметици:* могат да намалят антихипертензивните ефекти на ACE-инхибиторите; пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, за да се потвърди, че се получава желаният ефект.
- *Алкохол:* Етанолът засилва хипотензивния ефект на Тарка.
- *Антидиабетни лекарства:* може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетните лекарства или на Тарка в определени случаи, особено в началото на терапията поради повишено намаляване на кръвната глюкоза (вж. точка 4.4).
- *Метформин:* Едновременното приложение на верапамил с метформин може да намали ефикасността на метформин.
- *mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус):* пациентите, приемащи съпътстваща терапия с mTOR инхибитори, могат да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

#### Фармакокинетични взаимодействия с верапамил:

*In vitro* метаболитните изследвания показват, че верапамил се метаболизира от цитохром P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18. Верапамил е известен инхибитор на CYP3A4.



ензимите и P-гр. Съобщава се за клинично значими взаимодействия с инхибитори на СУР3А4, причиняващи повишаване на плазмените нива на верапамил, докато индукторите на СУР3А4 причиняват понижаване на плазмените нива на верапамил, поради което пациентите трябва да бъдат наблюдавани за лекарствени взаимодействия. Едновременното приложение на верапамил и лекарство, метаболизирано основно от СУР3А4 или е субстрат на P-гр, може да бъде свързано с повишаване на концентрациите на лекарството, което може да увеличи или удължи както терапевтичните, така и нежеланите лекарствени реакции на съпътстващото лекарство. Примери за такива взаимодействия са:

а) Верапамил може да повиши плазмените концентрации на:

- алмотриптан, буспирон, карбамазепин, циклоспорин, дигоксин, дигитоксин, директни перорални антикоагуланти (например дабигатран, ривароксабан), доксорубицин, еверолимус, глибурид (глибенкламид), имипрамин, метопролол, мидазолам, празозин, пропранолол, хинидин, сиролимус, такролимус, теразозин и теофилин, с което се увеличава риска от токсичност от тези съединения. Ако е подходящо, трябва да се обмисли коригиране на дозата или допълнително наблюдение на плазмените концентрации.
- *HMG-CoA редуктазни инхибитори*: Съобщава се за повишаване на серумната експозиция на симвастатин (метаболизиран от СУР3А4), когато се прилага едновременно с верапамил. Съобщава се, че едновременното приложение на верапамил и високи дози симвастатин увеличава риска от миопатия/рабдомиолиза. Дозата на симвастатин (и други статини, метаболизирани от СУР3А4, като аторвастатин и ловастатин) трябва да бъде съответно адаптирана.

б) Концентрациите на верапамил могат да бъдат увеличени от:

- аторвастатин, циметидин, кларитромицин, еритромицин и телитромицин.
- Доказано е, че сокът от грейпфрут повишава плазмените нива на верапамил, който е компонент на Тарка. Следователно сок от грейпфрут не трябва да се приема с Тарка.

в) Концентрациите на верапамил могат да бъдат намалени от:

- фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, сулфинтиразон и жълт кантарион.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

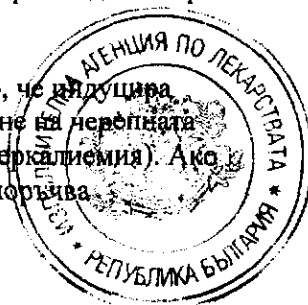
##### Бременност

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

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

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

Експозиция с АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър е известно, че индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). Ако експозицията е настъпила по време на втория триместър на бременността, се препоръчва



ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори трябва да бъдат наблюдавани за хипотония.

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

#### Кърмене

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

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

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

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

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



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



					дихателни пътища Продуктивна кашлица Фарингеално възпаление Болка на орофаринкса Епистаксис Респираторни нарушения
Стомашно- чревни нарушения	Констипац ия	Гадене Диария Коремна болка Стомашно- чревни нарушения		Повръщане Сухота в гърлото Сухота в устата Панкреатит	Абдоминален дискомфорт Диспепсия Гастрит Флатуленция Хиперплазия на гингиви Хематемеза Илеус Интестинален ангиоедем*
Хепатобилиа рни нарушения		Нарушения в чернодробн ите функциона лни тестове	Хипербил ирубинемия	Хепатит Жълтеница Холестаза	Холестатична жълтеница*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж Обрив Оток на лицето Хиперхидр оза	Алоpecia Нарушени я на кожата	Ангиоедем Еритема мултиформе Псориазис Дерматит Уртикария	Синдром на Стивън- Джонсън Токсична епидермална некролиза Пурпура Екзема Акне Суха кожа
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан				Артралгия Миалгия Мускулна слабост	Болки в гърба Мускулни спазми Болки в крайниците Болка в кости Остеоартрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Полиурия	Азотемия	Остра бъбречна недостатъч ност*	Полакиурия
Нарушения на възпроизводи телната система и гърдата				Еректилна дисфункция Гинекомастия	Галакторея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка в гърдите		Оток Периферен оток Умора Астения	Пирексия Необичайно усещане Неразположение
Изследвания				Повишени	Повишен брестинин в



				трансаминази Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишена лактат дехидрогеназ а в кръвта Повишена липаза Повишен калий в кръвта Повишен имуноглобул ин Повишена гама глутамилтран сфераза	кръвта Повишена урея в кръвта Повишен пролактин в кръвта
--	--	--	--	---	--

\*Показва АСЕI клас нежелани лекарствени реакции

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата  
 ул. „Дамян Груев“ № 8  
 1303 София  
 Тел.: +35 928903417  
 уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

##### Симптоми

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

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

##### Лечение

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



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

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

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Верапамил, комбинации, АТС код: C09BB10

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

Трандолаприл е бяло до почти бяло, кристално вещество, което е разтворимо (>100 mg/ml) в хлороформ, дихлорометан и метанол. Има молекулно тегло 430,54 и молекулната формула е  $C_{24}H_{34}N_2O_5$ .

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

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

Химичното име на верапамил хидрохлорид е бензенацетонитрил,  $\alpha$ -[3-[2-(3,4-диметоксифенил)етил]метиламинол]пропил]-3,4-диметокси- $\alpha$ -(1-метилетил)хидрохлорид. Има молекулно тегло 491,07 и молекулната формула е  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ .

### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

#### Верапамил

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

Верапамил понижава артериалното налягане в покой и при определено ниво на натовагане чрез дилатация на периферните артериоли. Това понижение на общото периферно съпротивление



(следнатоварване) намалява миокардните нужди от кислород и консумацията на енергия. Верапамил понижава миокардния контрактилитет. Отрицателната инотропна активност на верапамил може да бъде компенсирана от намалението на общото периферно съпротивление. Сърдечният индекс няма да бъде намален освен при пациенти с предварително съществуваща левокамерна дисфункция.

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

#### Трандолаприл

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

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

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

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Тарка

Проучванията както при животни, така и при здрави доброволци не са показали фармакокинетични или взаимодействия с ренин-ангиотензиновата система между верапамил и трандолаприл. Това показва, че наблюдаваната синергична активност на тези две активни вещества се дължи на тяхното допълващо се фармакодинамично действие.

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





Допълнителни проучвания при хипертензивни пациенти:

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

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

*Проучвания при пациенти с хипертония и диабетна нефропатия*

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

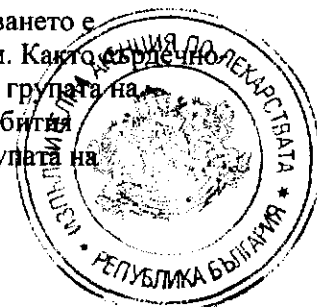
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

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

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

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Като сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Тарка*

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

### *Верапамил*

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

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

### Специални популации

#### Педиатрична популация

Наличната информация за фармакокинетиката при педиатричната популация е ограничена. След венозно дозирание средният полуживот на верапамил е 9,17 часа и средният клирънс е 30 l/h, докато той е около 70 l/h при 70-kg възрастен човек. Плазмените концентрации на равновесното състояние изглеждат малко по-ниски при педиатричната популация след орално дозирание в сравнение с тези наблюдавани при възрастни.



### Старческа възраст

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

### Бъбречна недостатъчност

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

### Чернодробна недостатъчност

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

### Трандолаприл

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

### Абсорбция

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

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

### Разпределение

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

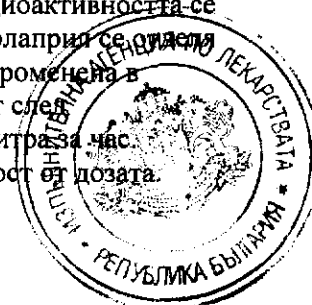
### Биотрансформация

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

### Елиминиране

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

След перорално приложение на радиоактивно белязан трандолаприл, 33% от радиоактивността се открива в урината и 66% в изпражненията. Около 9-14% от приетата доза трандолаприл се отделя като трандолаприлат с урината. Незначима част трандолаприл се екскретира непроменена в урината (<0,5%). Общите плазмени клирънси на трандолаприл и трандолаприлат след приблизително 2 mg интравенозни дози са съответно около 52 литра за час и 7 литра за час. Бъбречният клирънс на трандолаприлат варира от 0,15-4 литра за час, в зависимост от дозата.



## Специални популации

### Педиатрична популация

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

### Старческа възраст и пол

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

Фармакокинетиката на трандолаприл и трандолаприлат и инхибицията на активността на АСЕ са подобни и при двата пола пациенти с хипертония в старческа възраст.

### Раса

Не са оценявани разлики във фармакокинетиката при различни раси.

### Бъбречна недостатъчност

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

### Чернодробна недостатъчност

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

Генотоксичните изследвания не показват наличието на специален риск при хора.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Трандолаприл слой:

Царевично нишесте

Лактоза монохидрат

Повидон (К 25)

Хипромелоза (тип 2910, вискозитет 6 mPa\*s)

Натриев стеарил fumarat

Пречистена вода (не е налична в крайния продукт)



Верапамидов хидрохлорид слой:

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

Състав на филмовото покритие

Хипромелоза (тип 2910, вискозитет 6 mPa•s)  
Хипромелоза (тип 2910, вискозитет 15 mPa•s)  
Хидроксипропилцелулоза (вискозитет 7 mPa•s)  
Макрогол 400  
Макрогол 6000  
Талк  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Натриев докузат  
Титанов диоксид, E 171  
Железен оксид, червен E172  
Железен оксид, жълт E172  
Железен оксид, черен E172  
Пречистена вода (не е налична в крайния продукт)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

2 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките са поставени в прозрачни, безцветни PVC/PVDC-алуминий блистери.  
Една опаковка съдържа 28, 56 или 98 таблетки с изменено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Майлан ЕООД  
Офис сграда „Сердика офиси“  
бул. Ситняково № 48, ет. 7  
1505 София  
България



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20090543

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

Дата на първо разрешаване: 01 декември 2009 г.

Дата на последно подновяване: 09 март 2015 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

12/2020

