

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tarka 180 mg/2 mg καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 180 mg verapamil hydrochloride και 2 mg trandolapril.

Εκδοχο: 54,50 mg lactose monohydrate/καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Αδιαφανές χρώματος ανοικτού ροζ

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Ιδιοπαθής υπέρταση, σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση έχει εξομαλυνθεί με τη χρήση των επί μέρους συστατικών του προϊόντος στην ίδια αναλογία δόσεων.

Αναφερθείτε στην παράγραφο 4.4 (ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνήθης δόση είναι ένα καψάκιο μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο το πρωί πριν, με ή μετά το πρόγευμα. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Παιδιά και έφηβοι: Το Tarka αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι: Καθώς η συστηματική διαθεσιμότητα είναι υψηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς έναντι των νεότερων υπερτασικών ασθενών, είναι πιθανό σε μερικούς ηλικιωμένους ασθενείς να εμφανιστεί μια πιο έντονη πτώση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια: Το Tarka αντενδείκνυται σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής διαταραχής (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ηπατική ανεπάρκεια: Η χρήση του Tarka δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Επίσης το Tarka αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από κίρρωση του ήπατος και ασκίτη (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην τραντολαπρίλη ή κάθε άλλο αναστολέα του ΜΕΑ και/ή στη βεραπαμίλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- Ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ
- Κληρονομικό/ιδιοπαθές αγγειονευρωτικό οίδημα
- Καρδιογενής καταπληξία
- Επιπλεγμένο πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου ή 3ου βαθμού χωρίς λειτουργούντα βηματοδότη

- Φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου σε ασθενείς χωρίς λειτουργούντα βηματοδότη
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Κολπικός πτερυγισμός/μαρμαρυγή σε συνδυασμό με ύπαρξη παρακαμπτήριας οδού (π.χ. σύνδρομο-WPW)
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min)
- Αιμοκάθαρση
- Κίρρωση του ήπατος και ασκίτη
- Στένωση της αορτής ή της μιτροειδούς, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια
- Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλέπε παράγραφο 4.6)
- Χρήση σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών)
- Αντενδείκνυται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα ενδοφλέβιοι β-αδρενεργικοί αναστολείς των υποδοχέων της αδρεναλίνης (εξαιρέση: μονάδα εντατικής θεραπείας)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπτωματική Υπόταση:

Κάτω από ορισμένες συνθήκες, το Tarka μπορεί, ενίοτε, να προκαλέσει συμπτωματική υπόταση. Αυξημένο κίνδυνο διατρέχουν οι ασθενείς των οποίων το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (Σ.Ρ.Α.Α.) βρίσκεται σε διέγερση (για παράδειγμα επί υποογκαιμίας ή έλλειψης άλατος λόγω θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας πτωχής σε νάτριο, αιμοκάθαρσης, αφυδάτωσης, διάρροιας ή εμέτων, επί μειωμένης λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας και επί νεφραγγειακής υπέρτασης).

Στις περιπτώσεις αυτές, η υποογκαιμία ή η έλλειψη άλατος πρέπει να διορθώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας, ενώ είναι προτιμότερο όπως η έναρξη της θεραπείας πραγματοποιείται σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Ασθενείς που εμφανίζουν υπόταση κατά τη διάρκεια ρύθμισης της δόσης, πρέπει να τοποθετούνται σε κατάκλιση, ενώ μπορεί να απαιτηθεί αύξηση του όγκου του αίματός τους με από του στόματος λήψη υγρών ή φυσιολογικού ορού ενδοφλεβίως. Μετά από επιτυχή αντιμετώπιση της υποογκαιμίας και της υπότασης, η συνέχιση της θεραπείας με το Tarka είναι συνήθως δυνατή.

Κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας και της ρύθμισης της δόσης απαιτείται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή αγγειοεγκεφαλική νόσο στους οποίους είναι πιθανό να παρατηρηθεί εκτεταμένη πτώση της αρτηριακής πίεσης, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο.

Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3):

Σε ασθενείς με μέτρια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, απαιτείται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, το Tarka δυνατόν να προκαλέσει υπερκαλιαιμία.

Μπορεί να παρατηρηθεί οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (οξεία νεφρική ανεπάρκεια) ιδιαίτερα σε άτομα με προϋπάρχουσα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία με το Tarka στη δευτεροπαθή υπέρταση και ειδικότερα στη νεφραγγειακή υπέρταση. Έτσι, το Tarka δε πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς αυτούς, ιδιαίτερα επειδή οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή μονόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας του μοναδικού λειτουργούντος νεφρού (π.χ υποβληθέντες σε μεταμύσχευση νεφρού), διατρέχουν κίνδυνο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

Πρωτεϊνουρία:

Μπορεί να παρουσιασθεί πρωτεϊνουρία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας ή όταν χορηγούνται σχετικά υψηλές δόσεις αναστολέων του ΜΕΑ.

Διαβητικοί ασθενείς:

Σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγούνται από του στόματος αντιδιαβητικοί παράγοντες ή ινσουλίνη, θα πρέπει να γίνεται συχνή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με ένα ΜΕΑ αναστολέα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σοβαρή ηπατική διαταραχή:

Λόγω έλλειψης επαρκούς θεραπευτικής εμπειρίας, στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική διαταραχή, δε συνιστάται η χορήγηση του Tarka. Το Tarka αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή κίρρωση του ήπατος και ασκίτη (βλέπε παράγραφο 4.3). Πολύ σπάνια, η θεραπεία με ένα αναστολέα του ΜΕΑ έχει συνδεθεί με ένα σύνδρομο το οποίο ξεκινά με χολοστατικό ίκτερο ή ηπατίτιδα και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο νέκρωση και μερικές φορές σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Tarka και αναπτύσσουν ίκτερο ή σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να διακόψουν το Tarka και να τεθούν υπό από ιατρική παρακολούθηση.

Αγγειονευρωτικό οίδημα:

Σπάνια, η χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ (όπως η τραντολαπρίλη) μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση αγγειονευρωτικού οιδήματος που περιλαμβάνει οίδημα του προσώπου, των άκρων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα. Σ' αυτή την περίπτωση, η χορήγηση της τραντολαπρίλης διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής παρακολουθείται μέχρι την αποδρομή του οιδήματος.

Όταν το αγγειονευρωτικό οίδημα περιορίζεται μόνο στο πρόσωπο, υποχωρεί συνήθως χωρίς άλλη θεραπεία. Ο συνδυασμός όμως οιδήματος του προσώπου με οίδημα της γλωττίδας, μπορεί να είναι απειλητικός για τη ζωή, λόγω κινδύνου απόφραξης των αεροφόρων οδών.

Έχει βρεθεί ότι, η επίπτωση του αγγειονευρωτικού οιδήματος είναι υψηλότερη στους μαύρους ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ σε σύγκριση με άλλους ασθενείς.

Επί αγγειονευρωτικού οιδήματος της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, πρέπει να χορηγηθεί αμέσως στον άρρωστο 0,3-0,5 ml διαλύματος επινεφρίνης (1:1000) υποδορίως, μαζί με άλλα κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ιστορικό ιδιοπαθούς αγγειονευρωτικού οιδήματος και το Tarka αντενδείκνυται σε άτομα που εμφάνισαν αγγειονευρωτικό οίδημα ως ανεπιθύμητη ενέργεια, από τη λήψη κάποιου άλλου αναστολέα του ΜΕΑ (βλέπε επίσης παράγραφο 4.3).

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυτταραιμία:

Ο κίνδυνος ουδετεροπενίας φαίνεται να σχετίζεται με τη δόση και τον τύπο και εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς χωρίς επιλοκές, αλλά μπορεί να παρουσιασθεί σε ασθενείς με κάποιο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, όπως π.χ. συστηματικό ερυθματώδη λύκο, σκληρόδερμα και σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η κατάσταση είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ.

Βήχας:

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ μπορεί να εμφανιστεί ξηρός και μη παραγωγικός βήχας, ο οποίος εξαφανίζεται μετά τη διακοπή της αγωγής.

Υπερκαλιαιμία:

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με έναν αναστολέα του ΜΕΑ μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία, ειδικά επί παρουσίας νεφρικής και/ή καρδιακής ανεπάρκειας. Τα συμπληρώματα του καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά γενικά δε συνιστώνται, επειδή μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα. Εάν όμως η ταυτόχρονη χορήγηση των προαναφερθέντων φαρμάκων θεωρείται απαραίτητη, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου του ορού.

Ηλικιωμένοι:

Το Tarka έχει μελετηθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό ηλικιωμένων υπερτασικών. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική διαθεσιμότητα του Tarka είναι υψηλότερη στους ηλικιωμένους συγκριτικά με τους νεώτερους υπερτασικούς ασθενείς. Ορισμένοι ηλικιωμένοι ασθενείς, μπορεί να παρουσιάσουν εντονότερη πτώση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με άλλους. Συνιστάται ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας με την έναρξη της θεραπείας.

Χειρουργικοί ασθενείς:

Επί χορήγησης γενικής αναισθησίας σε σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, οι αναστολές του ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν υπόταση, η οποία ελέγχεται με τη χρήση υποκατάστατων του πλάσματος.

Διαταραχές της αγωγιμότητας:

Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (βλέπε παράγραφο 4.3).

Βραδυκαρδία:

Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με βραδυκαρδία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.3).

Παθήσεις στις οποίες επηρεάζεται η νευρομυική μεταβίβαση:

Το Tarka πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παθήσεις στις οποίες είναι επηρεασμένη η νευρομυική μεταβίβαση (μυασθένεια gravis, σύνδρομο Lambert-Eaton, προχωρημένη μυική δυστροφία Duchenne).

Απευαισθητοποίηση:

Οι ασθενείς υπό απευαισθητοποίηση έναντι δηλητηρίων των υμενοπτέρων που λαμβάνουν ταυτόχρονα και έναν αναστολέα του ΜΕΑ, μπορεί να παρουσιάσουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (ενίοτε απειλητικές για τη ζωή).

LDL-αφαίρεση:

Σε ασθενείς υπό αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ και σύγχρονη LDL-αφαίρεση έχουν παρατηρηθεί απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.

Η εκτίμηση των ασθενών πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο της νεφρικής τους λειτουργίας, πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης του φαρμάκου, πρέπει πάντα να μετράται η αρτηριακή πίεση για την εκτίμηση της θεραπευτικής απόκρισης του στο Tarka.

Λακτόζη:

Τα ελεγχόμενης αποδέσμευσης καψάκια Tarka 180 mg/2 mg περιέχουν λακτόζη. Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 54.50 mg lactose monohydrate. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα ανοχής της γαλακτόζης, ή έλλειψης λακτάσης, ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1,12 mmol (ή 25,71 mg) νάτριο ανά δόση. Να λαμβάνεται υπ' όψιν σε ασθενείς που βρίσκονται σε ελεγχόμενη δίαιτα νατρίου.

Λίθιο:

Ο συνδυασμός λιθίου και Tarka δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κύηση

Οι αναστολές ΜΕΑ δε θα πρέπει να δίνονται κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός από την περίπτωση κατά την οποία οι αναστολές ΜΕΑ θεωρούνται πολύ σημαντικοί, οι ασθενείς οι οποίες σκοπεύουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να λάβουν εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν ένα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην κύηση. Όταν η κύηση έχει διαγνωστεί, η θεραπεία με

αναστολείς ΜΕΑ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, και εάν απαιτείται θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.6).

Γαλουχία:

Η χρήση του Tarka δε συνιστάται σε γυναίκες οι οποίες βρίσκονται σε γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να συμβούν σαν αποτέλεσμα της φαρμακοδυναμικής ή φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης ή συνδυασμού και των δύο. Σε περιπτώσεις που τα περιστατικά σχετίζονται και με τις φαρμακοδυναμικές και με τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μία συνδυασμένη αναφορά στις σχετικές παραγράφους συμπεριλαμβάνεται.

Μη συνιστώμενος συνδυασμός

- *Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου:* οι αναστολείς του ΜΕΑ μετριάζουν την προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπειρονολακτόνη, τριαμετερένη ή αμιλοριδία, τα συμπληρώματα καλίου ή τα υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού, ιδιαίτερα επί νεφρικής δυσλειτουργίας. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας, τα ανωτέρω θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή μέτρηση του καλίου του ορού.
- *Δαντρολένη:* Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση βεραπαμίλης με δαντρολένη.
- *Λίθιο:* υπάρχουν αναφορές τόσο αύξησης όσο και μείωσης της δράσης του λιθίου κατά την ταυτόχρονη χορήγησή του με βεραπαμίλη. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ με λίθιο, μπορεί να ελαττώσει την απέκκριση του λιθίου. Τα επίπεδα επομένως του λιθίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά (βλέπε παράγραφο 4.4).
- *Ενδοφλέβιοι βήτα-αποκλειστές:* δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tarka (βλέπε παράγραφο 4.3). Ο συνδυασμός βεραπαμίλης με βήτα-αποκλειστές μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διαταραχή της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, η οποία σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή βραδυκαρδία. Είναι πιθανό να προκύψει σοβαρή καρδιακή καταστολή.

Προσοχή στη χρήση

- *Αντιυπερτασικά φάρμακα:* ενίσχυση της υποτασικής δράσης του Tarka (βλέπε Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με Βεραπαμίλη).
- *Διουρητικά:* ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα όσοι είναι υποογκαιμικοί και/ή παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα άλατος, μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά την έναρξη της θεραπείας με ένα αναστολέα του ΜΕΑ. Η πιθανότητα μιας τέτοιας υποτασικής δράσης μπορεί να μειωθεί με τη διακοπή του διουρητικού, με την αύξηση του όγκου του αίματος ή με την αυξημένη λήψη άλατος πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου, καθώς και με την έναρξη της θεραπείας με χαμηλότερες δόσεις. Περαιτέρω αυξήσεις στη δοσολογία θα πρέπει να πραγματοποιούνται με προσοχή.
- *Αναισθητικά:* το Tarka μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων.
- *Ναρκωτικά/Αντιψυχωσικά:* μπορεί να εμφανιστεί ορθοστατική υπόταση.
- *Ηρεμιστικά/Αντικαταθλιπτικά:* όπως και με όλα τα αντιυπερτασικά, ο συνδυασμός του Tarka με ένα μείζον ηρεμιστικό ή αντικαταθλιπτικό που περιέχει *ιμπραμίνη*, αυξάνει τον κίνδυνο ορθοστατικής υπότασης (βλέπε Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη βεραπαμίλη).
- *Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικά ή ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη:* η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει

σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λευκοπενίας (βλέπε Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη βεραπαμίλη).

- *Καρδιοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα:* η ταυτόχρονη χορήγηση βεραπαμίλης με καρδιοκατασταλτικά, δηλ. φάρμακα που αναστέλλουν την παραγωγή και αγωγή των καρδιακών ώσεων (π.χ. β-αδρενεργικοί αναστολείς, αντιαρρυθμικούς παράγοντες, εισπνεόμενα αναισθητικά), μπορεί να προκαλέσει αθροιστικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη βεραπαμίλη).
- *Κινιδίνη:* σε ασθενείς με υπερτροφική (αποφρακτική) μυοκαρδιοπάθεια, έχει αναφερθεί μικρός αριθμός περιστατικών υπότασης και πνευμονικού οιδήματος, μετά από ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης και βεραπαμίλης από το στόμα (βλέπε Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη βεραπαμίλη).
- *Διγοξίνη και Διγιοξίνη:* κατά την ταυτόχρονη χορήγηση βεραπαμίλης με διγοξίνη, έχουν αναφερθεί αυξήσεις των επιπέδων της δεύτερης στο πλάσμα κατά 50-70%, οπότε και απαιτείται μείωση της δόσης της διγοξίνης και της διγιοξίνης. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η βεραπαμίλη μειώνει την ολική κάθαρση από το σώμα και την εξωνεφρική κάθαρση της διγιοξίνης κατά 27% και 29% αντίστοιχα (βλέπε Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με τη βεραπαμίλη).
- *Μυοχαλαρωτικά:* η επίδραση των μυοχαλαρωτικών (όπως νευρομυϊκοί αποκλειστές) μπορεί να ενισχυθεί.

Να λαμβάνονται υπόψη

- *Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:* η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου μπορεί να ελαττώσει την αντιυπερτασική δράση του αναστολέα του ΜΕΑ. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οι αναστολείς του ΜΕΑ ασκούν αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου του ορού, ενώ μπορεί να μειωθεί η νεφρική λειτουργία. Τα φαινόμενα αυτά είναι κατ' αρχάς αναστρέψιμα και εμφανίζονται ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- *Αντιόξινα:* προκαλούν τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας των αναστολέων του ΜΕΑ.
- *Συμπαθομιμητικά:* μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά έτσι ώστε να επιβεβαιώνεται ότι επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα.
- *Αλκοόλη:* ενισχύει την υποτασική δράση του Ταrka.
- *Αντιδιαβητικά:* μία ρύθμιση της δόσης των αντιδιαβητικών ή του Ταrka είναι πιθανό να απαιτείται σε μεμονωμένες περιπτώσεις ειδικά στην αρχή της θεραπείας εξαιτίας της αύξησης της πτώσης της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).
- *Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Ασπιρίνη):* η ταυτόχρονη χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με Βεραπαμίλη:

In vitro μελέτες μεταβολισμού απέδειξαν ότι η βεραπαμίλη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, και CYP2C18. Η βεραπαμίλη είναι γνωστός αναστολέας των ενζύμων CYP3A4. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί με αναστολείς του CYP3A4 οι οποίες προκαλούν αύξηση των επιπέδων βεραπαμίλης στο πλάσμα, ενώ επαγωγείς του CYP3A4 έχουν προκαλέσει μείωση των επιπέδων βεραπαμίλης στο πλάσμα, κατά συνέπεια οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Παραδείγματα τέτοιων αλληλεπιδράσεων είναι:

(α) Η Βεραπαμίλη είναι πιθανό να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των:

- αλμοτριπτάνη, μπουσπιρόνη, καρβαμαζεπίνη, κυκλοσπορίνη, διγοξίνη, διγιοξίνη, δοξορουμπισίνη, γλυμπουρίδη (γλιμπενκλαμίδη), ιμιπραμίνη, μετοπρολόλη, μιδαζολάμη, πραζοσίνη, προπανολόλη, κυνιδίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους, τεραζοσίνη και θεοφυλλίνη και κατά συνέπεια υπάρχουν αυξημένοι κίνδυνοι τοξικότητας από αυτές τις ενώσεις. Όπου ενδείκνυται, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν ρύθμιση της δόσης ή επιπρόσθετη παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του πλάσματος.

- *HMG-CoA αναστολείς ρεδουκτάσης*: Έχει αναφερθεί μία αύξηση σε έκθεση του πλάσματος για τη σιμβαστατίνη (μεταβολίζεται από το CYP3A4) όταν χορηγείται ταυτόχρονα με τη βεραπαμίλη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της βεραπαμίλης με υψηλές δόσεις της σιμβαστατίνης έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο της μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης. Η δόση της σιμβαστατίνης (και άλλων στατινών οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP3A4 όπως η ατορβαστατίνη και η λοβαστατίνη) θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

(β) Οι συγκεντρώσεις της Βεραπαμίλης είναι πιθανόν να αυξηθούν από:

- σιμετιδίνη, ερυθρομυκίνη, και τελιθρομυκίνη.
- Έχει αποδειχθεί πως ο χυμός γκρέιπφρουτ αυξάνει τα επίπεδα της βεραπαμίλης, συστατικού του Tarka . Για αυτό το λόγο ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το Tarka.

(γ) Οι συγκεντρώσεις της Βεραπαμίλης είναι πιθανόν να μειωθούν από:

- φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, ροφαμικίνη, sulfapyrazone και St. John's wort.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η χρήση των αναστολέων MEA δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των αναστολέων MEA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικές στοιχεία για τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά την έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έχουν ολοκληρωθεί, παρόλα αυτά μπορεί να υπάρξει ένας μικρός κίνδυνος αύξησης του κινδύνου. Εκτός από την περίπτωση που οι αναστολείς MEA θεωρούνται πολύ σημαντικοί οι ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να λάβουν εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν ένα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην κύηση. Όταν η κύηση έχει διαγνωστεί, η θεραπεία με αναστολείς MEA θα πρέπει να διακοπεί αυτόματα, και εάν απαιτείται θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.6).

Εκτεταμένη έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι αυξάνει την ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστεοποίησης αυχενικής μοίρας) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία, βλέπε επίσης παράγραφο 5.3). Στην περίπτωση που υπάρχει έκθεση στο Tarka κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνίσταται ένας υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και της αυχενικής μοίρας. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες τους έλαβαν Tarka θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η βεραπαμίλη είναι πιθανό να αυξήσει τις συσπάσεις εάν χρησιμοποιηθεί κατά το τέλος της εγκυμοσύνης. Επίσης, δε θα πρέπει να αποκλειστούν η εμβρυϊκή βραδυκαρδία και η υπόταση, που βασίζονται σε φαρμακολογικές ιδιότητες.

Δεν είναι γνωστό εάν η τραντολαπρίλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Η βεραπαμίλη εκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα.

Η χρήση του Tarka δε συνιστάται σε γυναίκες οι οποίες βρίσκονται σε γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.4)

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, αλλά μία επίδραση δεν μπορεί να αποκλειστεί, αφού μπορεί να προκύψουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη και κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Tarka είναι ανάλογες με εκείνες που είναι γνωστές για τα συστατικά του ή τη σχετική κατηγορία φαρμάκων. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι βήχας, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, ίλιγγος, ζάλη και εξάψεις (βλέπε τον παρακάτω πίνακα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί αυθόρμητα ή έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα. Για κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

Κατηγορία Οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
	Σπάνιες	- έρπης απλός
	Πολύ σπάνιες	- βρογχίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
	Πολύ σπάνιες	- λευκοπενία - πανκυτταροπενία - θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
	Όχι συχνές	- υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
	Όχι συχνές	- υπερλιπιδαιμία
	Σπάνιες	- ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές		
		-
	Πολύ σπάνιες	- επιθετικότητα - άγχος - κατάθλιψη - νευρική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
	Συχνές	- ζάλη - κεφαλαλγία
	Όχι συχνές	- τρόμος - υπνηλία
	Σπάνιες	- συγκοπή
	Πολύ σπάνιες	- διαταραχή της ισορροπίας - αϋπνία - παραισθησία - υπεραισθησία - απώλεια συνείδησης - δυσγευσία - εγκεφαλική αιμορραγία
Οφθαλμικές διαταραχές		
	Πολύ σπάνιες	- διαταραχή οράσεως - θάμβος οράσεως
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		
	Συχνές	- ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές		

Κατηγορία Οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
		-
	Όχι συχνές	- 1 ^ο βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός - αίσθημα παλμών
	Πολύ σπάνιες	- στηθάγχη - κολπική μαρμαρυγή - πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός - κολποκοιλιακός αποκλεισμός - βραδυκαρδία - καρδιακή ανακοπή - καρδιακή ανεπάρκεια - ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές Πολύ σπάνιες	- έξαψη - καταπληξία - έξαψη - υπόταση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4) - ορθοστατική υπόταση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4) - διακύμανση αρτηριακής πίεσης (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
	Συχνές	- βήχας
	Πολύ σπάνιες	- άσθμα - δύσπνοια - συμφόρηση των κόλπων του προσώπου
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		
	Συχνές	- δυσκοιλιότητα
	Όχι συχνές	- κοιλιακό άλγος - διάρροια - διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος - ναυτία
	Πολύ σπάνιες	- ξηροστομία - ξηρότητα του φάρυγγα - παγκρεατίτιδα - έμετος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
	Σπάνιες	- υπερχολερυθριναιμία
	Πολύ σπάνιες	- χολόσταση - ηπατίτιδα - ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
	Όχι συχνές	- οίδημα προσώπου - κνησμός - εξάνθημα - υπερίδρωση
	Σπάνιες	- αλωπεκία - διαταραχές του δέρματος

Κατηγορία Οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
	Πολύ σπάνιες	- αγγειοοίδημα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4) - πολύμορφο ερύθημα - δερματίτιδα - ψωρίαση - κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		
	Πολύ σπάνιες	- αρθραλγία - μυαλγία - μυασθένεια
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
	Όχι συχνές	- πολουρία
	Πολύ σπάνιες	- οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		
	Πολύ σπάνιες	- γυναικομαστία - σεξουαλική ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
	Όχι συχνές	- θωρακικό άλγος
	Πολύ σπάνιες	- κόπωση - εξασθένιση - περιφερικό οίδημα - οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις		
	Όχι συχνές	- δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές
	Πολύ σπάνιες	- αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη - κάλιο αίματος αυξημένο - τρανσαμινάσες αυξημένες - ανοσοσφαιρίνες αυξημένες - γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη - γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη - λιπάση αυξημένη

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχει ακόμα αναφερθεί ότι σχετίζονται με το Tarka, αλλά κατά γενική αποδοχή οφείλονται στους αναστολείς του MEA:

- *Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:* σπάνια κολπίτιδα και ρινίτιδα.
- *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:* μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμία. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια G-6-PDH.
- *Ψυχιατρικές διαταραχές:* ενίοτε σύγχυση και σπάνια διαταραχή ύπνου.
- *Διαταραχές του νευρικού συστήματος:* σπάνια διαταραχή της ισορροπίας και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.
- *Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:* εμβοές.
- *Καρδιακές διαταραχές:* μεμονωμένες περιπτώσεις αρρυθμίας και εμφράγματος του μυοκαρδίου έχουν αναφερθεί για αναστολείς του MEA, τα οποία συνδέονται με υπόταση.
- *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και μεσοθωρακίου:* σπάνια βρογχόσπασμος.
- *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:* περιστασιακά δυσπεψία, μεμονωμένες περιπτώσεις ειλεού και γλωσσίτιδας.
- *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:* μεμονωμένες περιπτώσεις χολοστατικού ίκτερου.

- *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:* περιστασιακά αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Αυτές μπορεί να συνοδεύονται με πυρεξία, μυαλγία, αρθραλγία, ηωσινοφιλία και/ή αύξηση των τίτλων των ANA.
- *Παρακλινικές εξετάσεις:* μπορεί να εμφανιστούν αύξηση της ουρίας αίματος και της κρεατινίνης αίματος ιδιαίτερα επί νεφρικής ανεπάρκειας, καρδιακής ανεπάρκειας και νεφροαγγειακής υπέρτασης. Οι αυξήσεις αυτές ωστόσο είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου.

Περιστασιακά έχει εμφανιστεί συμπτωματική ή σοβαρή υπόταση στην αρχή της θεραπείας με αναστολείς του MEA. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα σε ορισμένες ομάδες κινδύνου, όπως ασθενείς με διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν ακόμα αναφερθεί ότι σχετίζονται με το Tarka, αλλά κατά γενική αποδοχή αποδίδονται στους ανταγωνιστές ασβεστίου που είναι παράγωγα φαινυλαλκυλαμίνης:

- *Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος:* έχει αναφερθεί υπερπρολακτιναϊμία.
- *Διαταραχές του νευρικού συστήματος:* σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να είναι συμπτώματα εξωπυραμιδικού τύπου (νόσος του Parkinson, χορειοαθέτωση, δυστονικό σύνδρομο). Από τα μέχρι τώρα στοιχεία προκύπτει ότι τα συμπτώματα αυτά υποχωρούν με τη διακοπή του φαρμάκου. Έχουν περιγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις παρόξυνσης της μυασθένειας gravis, σύνδρομο Lambert-Eaton και προχωρημένης μυϊκής δυστροφίας του Duchenne.
- *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:* η υπερπλασία ούλων μετά από μακρόχρονη αγωγή είναι σπανιότατη και αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου.
- *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:* έχουν αναφερθεί σύνδρομο Stevens-Johnson και ερυθρομελαλγία. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις αλλεργικές αντιδράσεις, όπως ερύθημα.
- *Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:* έχει αναφερθεί γαλακτόρροια.

Σε ασθενείς με στηθάγχη ή αγγειοεγκεφαλική νόσο υπό θεραπεία με βεραπαμίλη, η υπόταση μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο.

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές ήταν 16 mg τραντολαπρίλης. Η δόση αυτή δεν προκάλεσε σημεία ή συμπτώματα δυσανεξίας.

Στην περίπτωση της υπερδοσολογίας με Tarka, είναι πιθανό να προκύψουν τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα εξαιτίας του συστατικού της βεραπαμίλης: υπόταση, βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ασυστολία και αρνητικός ινοτροπισμός. Έχουν παρατηρηθεί θάνατοι από υπερδοσολογία.

Στην περίπτωση της υπερδοσολογίας με Tarka, είναι πιθανό να προκύψουν τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα εξαιτίας του συστατικού του αναστολέα MEA: σοβαρή υπόταση, καταπληξία, λήθαργος, βραδυκαρδία, διαταραχή ηλεκτρολυτών, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμός, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, ζάλη, άγχος και βήχας.

Θεραπεία:

Στην περίπτωση της υπερδοσολογίας με δισκία Tarka, συνιστάται εντερική πλύση. Η περαιτέρω απορρόφηση της βεραπαμίλης από τον γαστρεντερικό σωλήνα θα πρέπει να αποφευχθεί με πλύση στομάχου, χορήγηση απορροφητικού (ενεργό ξυλάνθρακα) και ενός καθαρτικού.

Εκτός των γενικών μέτρων (διατήρηση του κυκλοφορούντος όγκου για την κανονική κυκλοφορία με πλάσμα ή υποκατάστατα πλάσματος) κατά της σοβαρής υπότασης (π.χ. καταπληξία), είναι δυνατό να χορηγηθεί ινοτροπική υποστήριξη με δοπαμίνη, δοβουταμίνη ή ισοπρεναλίνη.

Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με Tarka θα μπορούσε να είναι υποστηρικτική. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας της υδροχλωρικής βεραπαμίλης περιλαμβάνει τη χορήγηση ασβεστίου παρεντερικά, διέγερση από β-αδρενεργικό παράγοντα και γαστρεντερική έκπλυση. Εξαιτίας της πιθανά καθυστερημένης απορρόφησης της βεραπαμίλης, συστατικό του Tarka, το οποίο βρίσκεται σε μορφή

ελεγχόμενης αποδέσμευσης, οι ασθενείς είναι πιθανό να χρειαστούν παρακολούθηση και εισαγωγή σε νοσοκομείο για διάστημα μέχρι 48 ώρες. Η υδροχλωρική βεραπαμίλη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση.

Η ενδεδειγμένη θεραπεία της υπερδοσολογίας της τραντολαπρίλης είναι η ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Εάν προκύψει υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση. Εάν είναι διαθέσιμο, θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με έγχυση αγγειοτενσίνης II και/ή ενδοφλέβια χρήση κατεχολαμίνης. Εάν η λήψη τροφής είναι πρόσφατη, θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την ελαχιστοποίηση της τραντολαπρίλης (π.χ. έμεση, πλύση στομάχου, χορήγηση απορροφητικών και θειϊκού νατρίου). Δεν είναι γνωστό εάν η τραντολαπρίλη (ή ο ενεργός μεταβολίτης τραντολαπριλάτη) είναι δυνατό να απομακρυνθεί με αιμοδιάλυση. Η χρήση βηματοδότη ενδείκνυται για βραδυκαρδία η οποία δεν είναι ελεγχόμενη με καμία θεραπεία. Ζωτικά σημεία, ηλεκτρολύτες ορού και συγκεντρώσεις κρεατινίνης θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατάσταση: Βεραπαμίλη, συνδυασμός
Κωδικός ATC: C08DA51.

Το Tarka είναι ένας σταθερός συνδυασμός βεραπαμίνης ενός ανταγωνιστή του ασβεστίου που ελαττώνει τον καρδιακό ρυθμό και τραντολαπρίλης ενός αναστολέα του MEA.

Βεραπαμίλη

Η φαρμακολογική δράση της βεραπαμίνης οφείλεται στην αναστολή της εισροής ιόντων ασβεστίου μέσω των 'βραδέων' διαύλων της κυτταρικής μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και των συσταλτικών και αγωγίων κυττάρων της καρδιάς.

Ο μηχανισμός δράσης της βεραπαμίνης επιφέρει τα ακόλουθα αποτελέσματα:

1 Αρτηριακή αγγειοδιαστολή.

Γενικά, η βεραπαμίλη μειώνει την αρτηριακή πίεση, τόσο σε ηρεμία όσο και σε ορισμένο βαθμό άσκησης, μέσω διαστολής των περιφερικών αρτηριολίων.

Η μείωση αυτή της ολικής περιφερικής αντίστασης (μεταφορτίο), ελαττώνει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και την κατανάλωση ενέργειας από αυτό.

2 Μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου.

Η αρνητική ινότροπος δράση της βεραπαμίνης, μπορεί να αντιρροπηθεί από τη μείωση της ολικής περιφερικής αντίστασης.

Ο καρδιακός δείκτης δε μειώνεται παρά μόνο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Η βεραπαμίλη δεν παρεμβάλεται στη ρύθμιση της καρδιάς από το συμπαθητικό, λόγω μη αποκλεισμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων.

Ως εκ τούτου, η σπαστική βρογχίτιδα και παρόμοιες καταστάσεις, δεν αποτελούν αντένδειξη στη χορήγηση βεραπαμίνης.

Τραντολαπρίλη

Η τραντολαπρίλη καταστέλλει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στο πλάσμα (ΣΡΑΑ). Η ρενίνη είναι ένα ενδογενές ένζυμο που συντίθεται στους νεφρούς και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία όπου μετατρέπει το αγγειοτασινογόνο σε αγγειοτασίνη I, ένα σχετικά αδρανές δεκαπεπτίδιο. Η αγγειοτασίνη I μετατρέπεται στη συνέχεια από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, μια πεπτιδυλοδιπεπτιδάση, σε αγγειοτασίνη II. Η αγγειοτασίνη II είναι ένα ισχυρό

αγγειοσυσταλτικό, υπεύθυνο για την αρτηριακή αγγειοσύσπαση και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όπως επίσης και για τη διέγερση των επινεφριδίων για έκκριση αλδοστερόνης. Η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα, που οδηγεί σε μείωση της αγγειοσυσπαστικής δραστηριότητας και ελάττωση της έκκρισης αλδοστερόνης. Αν και η τελευταία μείωση είναι μικρή, μπορεί να παρατηρηθούν μικρές αυξήσεις της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό, ταυτόχρονα με απώλεια νατρίου και υγρών. Η διακοπή του φαινομένου της αρνητικής παλίνδρομης τροφοδότησης της αγγειοτασίνης II πάνω στην έκκριση της ρενίνης, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δράσης της ρενίνης στο πλάσμα..

Μια άλλη λειτουργία του μετατρεπτικού ενζύμου είναι να διασπά το ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτιδίο της κινίνης, τη βραδυκινίνη, σε αδρανείς μεταβολίτες. Ως εκ τούτου, η αναστολή του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας του κυκλοφορούντος και του τοπικού συστήματος καλικρεΐνης-κινίνης, το οποίο συμβάλλει σε περιφερική αγγειοδιαστολή ενεργοποιώντας το σύστημα των προσταγλανδινών. Είναι δυνατόν ο μηχανισμός αυτός να εμπλέκεται στην υποτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ και να είναι υπεύθυνος για ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του προϊόντος. Σε ασθενείς με υπέρταση η χορήγηση των αναστολέων του ΜΕΑ έχει ως αποτέλεσμα μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση, στον ίδιο περίπου βαθμό, χωρίς αντισταθμιστική αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Οι περιφερικές αρτηριακές αντιστάσεις μειώνονται χωρίς καμία μεταβολή ή αύξηση της καρδιακής παροχής.

Υπάρχει αύξηση στη νεφρική ροή αίματος και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης παραμένει συνήθως αμετάβλητος. Σε ορισμένους ασθενείς, η επίτευξη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στα ιδανικά επίπεδα μπορεί να απαιτήσει μερικές εβδομάδες θεραπείας. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Η απότομη διακοπή της θεραπείας δεν έχει συσχετισθεί με ταχεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της τραντολαπρίλης εμφανίζεται μια ώρα μετά από τη χορήγηση της και διαρκεί τουλάχιστον για 24 ώρες, ενώ η τραντολαπρίλη δεν παρεμβάλλεται στην κιρκάδια διακύμανση της αρτηριακής πίεσης.

Tarka

Τόσο μελέτες σε πειραματόζωα όσο και σε υγιείς εθελοντές δεν κατέδειξαν μεταξύ βεραπαμίλης και τραντολαπρίλης φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις ή αλληλεπιδράσεις επί του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Ως εκ τούτου, η παρατηρούμενη συνεργική δράση των δύο δραστικών ουσιών, πρέπει να οφείλεται στις αλληλοσυμπληρούμενες φαρμακοδυναμικές τους δράσεις.

Σε κλινικές δοκιμές όσον αφορά τη μείωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης, το Tarka υπήρξε αποτελεσματικότερο συγκριτικά με το κάθε δραστικό συστατικό του προϊόντος χωριστά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι κάψουλες περιέχουν υδροχλωρική βεραπαμίλη σε μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης και τραντολαπρίλη σε μορφή άμεσης αποδέσμευσης.

Βεραπαμίλη:

Απορρόφηση:

Όταν χορηγείται από το στόμα, η βεραπαμίλη απορροφάται σε ποσοστό περίπου 90%. Λόγω εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου στο ήπαρ, η μέση βιοδιαθεσιμότητα της βεραπαμίλης φθάνει στο όριο του 22% και παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις (10-35%). Η μέση βιοδιαθεσιμότητα μετά από επανειλημμένη χορήγηση μπορεί να αυξηθεί στο 30%.

Η παρουσία τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα της βεραπαμίλης.

Κατανομή και βιομετατροπή:

Η μέγιστη συγκέντρωση βεραπαμίλης στο πλάσμα επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο σε 4 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση της νορβεραπαμίλης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 6 περίπου ώρες μετά τη χορήγηση.

Σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από πολλαπλή άπαξ ημερησίως χορήγηση, επιτυγχάνεται μετά από 3-4 ημέρες.

Η βεραπαμίλη συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 90% περίπου.

Απομάκρυνση:

Μετά από επανειλημμένη χορήγηση, η μέση ημιπερίοδος απομάκρυνσης ανέρχεται σε 8 ώρες. Το 3-4% μιας δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτο φάρμακο από τους νεφρούς. Η αποβολή των μεταβολιτών γίνεται με τα ούρα (70%) και τα κόπρανα (16%). Η νορβεραπαμίλη είναι ένας από τους 12 μεταβολίτες που ταυτοποιούνται στα ούρα, διαθέτει 10-20% της φαρμακολογικής δραστηριότητας της βεραπαμίλης και αντιστοιχεί στο 6% του αποβαλλόμενου φαρμάκου. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, οι συγκεντρώσεις της βεραπαμίλης και της νορβεραπαμίλης στο πλάσμα είναι παρόμοιες. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βεραπαμίλης δε μεταβάλλονται επί διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας.

Η βιοδιαθεσιμότητα και η ημιπερίοδος απομάκρυνσης της βεραπαμίλης αυξάνεται σε κίρρωτικούς ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της βεραπαμίλης παραμένει αμετάβλητη στους ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική δυσλειτουργία. Η νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζει την απομάκρυνση της βεραπαμίλης.

Τραντολαπρίλη Απορρόφηση:

Η τραντολαπρίλη απορροφάται ταχέως μετά από χορήγηση από το στόμα. Η απορροφούμενη ποσότητα είναι ίση με το 40-60% της χορηγηθείσας δόσης και δεν επηρεάζεται από την παρουσία τροφής.

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά από 30 περίπου λεπτά.

Κατανομή και βιομετατροπή:

Η τραντολαπρίλη απομακρύνεται πολύ γρήγορα από το πλάσμα, με χρόνο ημίσειας ζωής μικρότερο της μιας ώρας.

Η τραντολαπρίλη υδρολύεται στο πλάσμα σε τραντολαπριλάτη, έναν ειδικό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ). Η ποσότητα της σχηματιζόμενης τραντολαπριλάτης, είναι ανεξάρτητη από τη λήψη τροφής.

Η μέγιστη συγκέντρωση της τραντολαπριλάτης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά από 4-6 ώρες.

Στο πλάσμα, η τραντολαπριλάτη συνδέεται με πρωτεΐνες, σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80%. Η τραντολαπριλάτη συνδέεται με μεγάλη συνάφεια προς το ΜΕΑ, διαδικασία που οδηγεί σε πλήρη κορεσμό. Το μεγαλύτερο μέρος της κυκλοφορούσας τραντολαπριλάτης συνδέεται με λευκωματίνη, χωρίς να οδηγεί σε πλήρη κορεσμό. Μετά από επανειλημμένη χορήγηση τραντολαπρίλης εφάπαξ ημερησίως, επιτυγχάνεται σταθεροποιημένη κατάσταση σε 4 κατά μέσον όρο ημέρες, τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε νεώτερους και ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής υπολογισμένος βάσει συσσώρευσης είναι 16-24 ώρες.

Απομάκρυνση:

Το 10-15% μιας χορηγηθείσας δόσης, αποβάλλεται ως αναλλοίωτη τραντολαπριλάτη στα ούρα. Μετά τη χορήγηση από το στόμα ραδιοσημασμένης τραντολαπρίλης στον άνθρωπο, το 1/3 της ραδιενέργειας ανιχνεύεται στα ούρα και το 2/3 στα κόπρανα.

Η νεφρική κάθαρση της τραντολαπριλάτης, εμφανίζει γραμμική συσχέτιση προς την κάθαρση της κρεατινίνης. Έτσι, οι συγκεντρώσεις της τραντολαπριλάτης στο πλάσμα, είναι σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/min. Εν τούτοις, μετά από επανειλημμένη χορήγηση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία, σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται επίσης σε 4 ημέρες, ανεξάρτητα από το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας.

Οι συγκεντρώσεις της τραντολαπρίλης στο πλάσμα μπορεί να είναι 10 φορές υψηλότερες στους ασθενείς με ηπατική κίρρωση, συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές. Τα επίπεδα στο πλάσμα και η αποβολή της τραντολαπρίλης από τους νεφρούς, αυξάνονται επίσης στους κίρρωτικούς ασθενείς, σε μικρότερο όμως βαθμό.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τραντολαπρίλης και της τραντολαπρίλης παραμένουν αμετάβλητες σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική δυσλειτουργία.

Tarka

Λόγω έλλειψης γνωστών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ βεραπαμίλης και τραντολαπρίλης, ή τραντολαπρίλης, οι κινητικές παράμετροι του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά ισχύουν επίσης και για το συνδυασμό των δύο δραστικών ουσιών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενικές τοξικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν στα πειραματόζωα, μόνο μετά από έκθεσή τους στο φάρμακο, αρκούντως υψηλότερη συγκριτικά με τη μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο, καθιστώντας έτσι αμελητέα την όποια ανησυχία για αυτόν. Οι δοκιμασίες γενοτοξικότητας δεν έδειξαν ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι οι αναστολείς του MEA τείνουν να έχουν μια ανεπιθύμητη ενέργεια στην όψιμη φάση της εμβρυϊκής ανάπτυξης, με αποτέλεσμα το θάνατο του εμβρύου και ειδικότερα συγγενείς ανωμαλίες του κρανίου.

Έχουν αναφερθεί εμβρυοτοξικότητα, καθυστέρηση ενδομητρικής ανάπτυξης και παραμονή ανοιχτού αρτηριακού πόρου. Αυτές οι ανωμαλίες θεωρείται ότι οφείλονται μερικώς στη φαρμακολογική δράση των δραστικών αυτών ουσιών και σχετίζονται με ολιγοϋδράμνιο λόγω αναστολής του MEA. Οι ανωμαλίες είναι επίσης πιθανό να οφείλονται μερικώς σε ισχαιμία η οποία προκύπτει από υπόταση της μητέρας και μειώνει τη ροή του αίματος στον εμβρυϊκό πλακούντα και την παροχή οξυγόνου προς το έμβρυο.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για πιθανότητα ογκογένεσης τόσο με την τραντολαπρίλη όσο και με τη βεραπαμίλη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Έκδοχα των επικαλυμμένων δισκίων βεραπαμίλης:

- Cellulose microcrystalline
- Polyvidone
- Sodium alginate
- Magnesium stearate
- Water purified
- Hypromellose
- Hyprolose
- Macrogol 400 and 6000
- Talc
- Silicon dioxide, colloidal
- Docusate sodium
- Titanium dioxide, E171

Έκδοχα των κοκκίων τραντολαπρίλης:

- Starch maize
- Lactose monohydrate
- Polyvidone
- Sodium stearyl fumarate

Έκδοχα των σκληρών καψακίων ζελατίνης:

-Titanium dioxide, E171
-Iron oxide red, E172
-Gelatine
-Sodium lauryl sulphate

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου 15⁰-25⁰ C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/PVDC–aluminium blister

Ημερολογιακή συσκευασία των 14, 28, 56, 98, 280 καψακίων σε κυψέλες.

Συσκευασία των 20, 30, 50, 100, 300 καψακίων σε κυψέλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ Α.Β.Ε.Ε.).

Λεωφ. Βουλιαγμένης 512,

174 56 Άλιμος, Αθήνα

Τηλ. 210 9985 222

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

45011/2-7-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

16-2-2004 / 2-7-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ