

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tarka, 180 mg/2 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

Tarka, 240 mg/2 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

Tarka, 240 mg/4 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Tarka 180 mg/2 mg toimeainet modifitseeritud vabastav tablett sisaldab 180 mg pidevalt vabastatavat verapamiilvesinikkloriidi (*Verapamili hydrochloridum*) ja 2 mg trandolapriili (*Trandolaprilum*).

Üks Tarka 240 mg/2 mg toimeainet modifitseeritud vabastav tablett sisaldab 240 mg pidevalt vabastatavat verapamiilvesinikkloriidi (*Verapamili hydrochloridum*) ja 2 mg trandolapriili (*Trandolaprilum*).

Üks Tarka 240 mg/4 mg toimeainet modifitseeritud vabastav tablett sisaldab 240 mg pidevalt vabastatavat verapamiilvesinikkloriidi (*Verapamili hydrochloridum*) ja 4 mg trandolapriili (*Trandolaprilum*).

INN. *Verapamilum/trandolaprilum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Tarka 180 mg/2 mg ja 240 mg/2 mg: üks tablett sisaldab 107 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Tarka 240 mg/4 mg: üks tablett sisaldab 110,37 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritud vabastav tablett.

Tarka 180 mg/2 mg: roosa ovaalne tablett, mille ühel küljel on Knoll'i logo ja märgistus "182".

Tarka 240 mg/2 mg: ookerkollane ovaalne tablett, mille ühel küljel on Knoll'i logo ja märgistus "242".

Tarka 240 mg/4 mg: punakaspruun ovaalne tablett, mille ühel küljel on Knoll'i logo ja märgistus "244".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tarka 180 mg/2 mg ja Tarka 240 mg/4 mg:

Arteriaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel trandolapriili ja verapamiili samade annuste samaaegne manustamine tagab piisava vererõhu languse.

Tarka 240 mg/2 mg:

Arteriaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel verapamiili monoterapia ei anna küllaldast efekti või patsientidel, kellel trandolapriili ja verapamiili samade annuste samaaegne manustamine tagab piisava vererõhu languse.

Vt lõik 4.4.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline annus on üks Tarka tablett üks kord ööpäevas.

Soovitav on annuse väljatiitrimine mõlema toimeainega eraldi. Juhul, kui see on kliiniliselt sobiv, võib üle minna monoterapialt ravile fikseeritud kombinatsiooniga.

Patsientide erirühmad

Lapsed: Tarka on lastele ja noorukitele (alla 18-aastastele) vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eakad: Farmakokineetiliste andmete alusel on eakatel Tarka süsteemne biosaadavus kõrgem, võrreldes hüpertooniat põdevate noorte patsientidega. Mõnedel eakatel patsientidel võib esineda märgatavalt suurem vererõhu langus (vt lõik 4.4).

Neerupuudulikkus: Tarka on raske neerupuudulikkuse korral vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksapuudulikkus: Tarka't ei soovitata kasutada raske maksapuudulikkusega patsientidel; Tarka on vastunäidustatud maksatsirroosi ja astsiidiga patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid tuleb neelata alla tervelt koos veega, ideaaljuhul hommikul pärast sööki ja ligikaudu samal ajal iga päev.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus trandolapriili või mõne teise AKE inhibiitori ja/või verapamiili või mõne teise kaltsiumikanali blokaatori või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes
- eelneva AKE inhibiitor-raviga seotud angioneurootiline ödeem anamneesis
- pärilik/idiopaatiline angioneurootiline ödeem
- kardiogeenne šokk
- hiljuti põetud tüsistunud müokardiinfarkt
- II või III astme atrioventrikulaarne blokaad ilma funktsioneeriva südamestimulaatorita patsiendil
- sinuatriaalne blokaad
- siinussõlme nõrkuse sündroom ilma funktsioneeriva südamestimulaatorita patsientidel
- südame paispuudulikkus
- lisajuhtetega seotud kodade laperdus/virvendusarütmia (nt WPW-sündroom)
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min)
- dialüüsravi
- astsiidiga kulgev maksatsirroos
- aordi- või mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia
- primaarne aldosteronism
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- kasutamine lastel ja noorukitel (alla 18-aastastel)
- patsientidel, keda ravitakse samaaegselt intravenoosete beeta-adrenoretseptorite antagonistidega (välja arvatud intensiivravi osakonnas).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sümptomaatiline hüpotensioon

Teatud juhtudel võib Tarka põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni. See risk on suurenenud stimuleeritud reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemiga patsientidel (nt vedelikumahu ja elektrolüütide langus, mis on tingitud diureetikumide kasutamisest, madala naatriumisisaldusega dieedist, dialüüsravist, dehüdratsioonist, kõhulahtisusest või oksendamisest; vasaku vatsakese düsfunktsioon, renovaskulaarne hüpertensioon).

Sellistel patsientidel tuleks enne ravi alustamist korrigeerida vedelikumaht ja elektrolüütide tasakaal ja ravi tuleks eelistatult alustada haiglas. Sobiva annuse tiitrimisel tekkiva hüpotensiooni korral peab

patsient lamama ja võib vajada veremahu taastamist, mida saab teha suu kaudu vedelikku või intravenoosselt füsioloogilist lahust manustades. Ravi võib harilikult veremahu ja -rõhu normaliseerudes jätkata.

Hoolikas jälgimine ravi alustamisel ja annuse kohandamisel on näidustatud ka patsientide puhul, kellel esineb isheemiline südame või tserebrovaskulaarne haigus ning kellel ulatuslik vererõhu langus võib viia müokardi infarkti või tserebrovaskulaarse ataki tekkeni.

Neerufunktsiooni kahjustus (vt lõik 4.3)

Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel tuleks jälgida neerufunktsiooni.

Tarka võib põhjustada neerupuudulikkusega patsientidel hüperkaleemiat.

Äge neerufunktsiooni langus (äge neerupuudulikkus) võib tekkida eriti eelneva neerufunktsiooni kahjustuse või südame paispuudulikkusega patsientidel.

Kogemused Tarka kasutamisest sekundaarse hüpertensiooni ja eriti renaalse vaskulaarse hüpertensiooni korral on ebapiisavad. Seetõttu ei tohiks Tarka't sellistele patsientidele manustada, eriti seetõttu, et kahepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel või ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel, kellel on ainult üks töötav neer (nt neerutrantsplantaadiga patsiendid), on oht ägeda neerufunktsiooni puudulikkuse tekkeks.

Kuigi olulistest võrdlusravimiga uuringutes lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel ei leitud, et neerufunktsiooni kahjustus võiks mõjutada verapamiili farmakokineetikat, tuleb mitmete üksikjuhtude teadete alusel siiski märkida, et neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb verapamiili kasutada ettevaatusega ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida. Verapamiil ei ole hemodialüüsiga eemaldatav.

Proteinuuria

Proteinuuria võib esineda eriti eelneva neerupuudulikkusega või suuri AKE inhibiitorite annuseid saavatel patsientidel.

Diabeetilised patsiendid

Diabeediga patsientidel, kes saavad kaasuvat ravi suukaudsete antidiabeetiliste ravimite või insuliiniga, tuleb glükeemilist kontrolli AKE inhibiitorite-ravi esimesel kuul hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Raske maksakahjustus

Kuna seni puudub piisav ravikogemus raske maksakahjustusega patsientidel, ei saa Tarka kasutamist soovitada. Tarka on vastunäidustatud astsiidiga kulgeva raske maksatsirroosi korral (vt lõik 4.3). Väga harva on ravi AKE inhibiitoritega seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantseks nekroosiks ja lõpeb (mõnikord) surmaga. Selle sündroomi tekkemehhanism ei ole teada. Tarka't saavad patsiendid, kellel tekib ikterus või väljendunud maksaensüümide aktiivsuse tõus, peaksid lõpetama ravi Tarka'ga ning neid tuleks meditsiiniliselt jälgida.

Angioneurootiline ödeem

Harva võivad AKE inhibiitorid (nagu trandolapriil) põhjustada angioneurootilist ödeemi, mis kulgeb näo, jäsemete, keele, kõri ja/või neelu tursega. Patsiendid, kellel tekib angioneurootiline ödeem, peavad viivitamatult katkestama ravi trandolapriiliga ja olema jälgimisel, kuni turse alaneb.

Ainult näoga piirduv angioneurootiline ödeem laheneb tavaliselt ise. Nägu ja kõri haarav turse võib olla eluohtlik võimaliku hingamisteede sulguse riski tõttu.

AKE inhibiitor-ravi saavatel musta nahavärvusega patsientidel on suurem risk angioneurootilisele ödeemile võrreldes muu nahavärvusega patsientidega.

Keelt, kõri või neelu hõlmava angioneurootilise ödeemi ravi vajab lisaks muudele kohastele ravimeetmetele ka viivitamatut 0,3...0,5 ml adrenaliinilahuse (1:1000) subkutaanset manustamist.

Ettevaatlik tuleks olla patsientidega, kellel on anamneesis idiopaatiline angioneurootiline ödeem; Tarka on vastunäidustatud, kui AKE inhibiitorite kasutamisel esines kõrvaltoimena angioneurootiline ödeem (vt lõik 4.3).

Renovaskulaarse hüpertensiooniga patsiendid

AKE inhibiitoreid võib kasutada seni kuni alustatakse renovaskulaarse hüpertensiooni kuratiivset ravi, või kui sellist protseduuri ei teostata. Eelnevalt olemasoleva ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga patsiente ravimisel AKE inhibiitoritega on raske arteriaalse hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkerisk suurem. Diureetikumide kasutamine võib riski veelgi suurendada. Neerufunktsiooni langus võib esineda juba väikeste kreatiniini seerumitaseme muutuste korral, seda isegi ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientel. Nende patsientide ravi tuleb alustada haiglas hoolika meditsiinilise jälgimise all väikeste annustega ning annuse ettevaatliku kohandamisega. Ravi diureetikumidega tuleb lõpetada ning ravi esimeste nädalate jooksul tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumitaset.

Soolte angioödeem

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on teatatud ka soolte angioödeemist. Sellega tuleb arvestada trandolapriili saavatel patsientidel, kellel esineb kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamise või ilma).

Neutropeenia/agranulotsütoos

Neutropeenia risk näib olevat seotud annuse ja tüübiga ja on sõltuv patsiendi kliinilisest seisundist. Seda esineb heas üldseisundis patsientidel harva, kuid see võib tekkida teatud astme neerupuudulikkusega patsientidel, eriti kui neerupuudulikkus on põhjustatud veresoonte kollageenhaigusest (nt süsteemne erütematoosne luupus, sklerodermia) ja immunosupresseerivast ravist. Neutropeenia on AKE inhibiitori kasutamise lõpetamisel pöörduv.

Köha

AKE inhibiitori võtmisel võib esineda kuiv ja mitteproduktiivne köha, mis kaob ravimi kasutamise lõpetamisel.

Hüperkaleemia

AKE inhibiitorite kasutamisel võib esineda hüperkaleemia, eriti olemasoleva neerupuudulikkusega ja/või südamepuudulikkusega patsientidel. Kaaliumipreparaadid või kaaliumi säästvad diureetikumid ei ole üldiselt soovitatavad, sest nad võivad märgatavalt tõsta plasma kaaliumisisaldust. Kui ülalnimetatud preparaatide samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, peab ravimi kasutamisel sageli jälgima kaaliumi kontsentratsiooni vereseerumis.

Eakad

Tarka't on uuritud vaid piiratud arvul hüpertooniat põdevatel eakatel patsientidel. Farmakokineetiliste andmete põhjal on biosaadavus eakatel võrreldes noorte patsientidega kõrgem. Mõnedel eakatel patsientidel võib esineda märgatavalt suurem vererõhu langus kui teistel. Soovitatav on ravi alustamisel hinnata neerufunktsiooni.

Kirurgilised patsiendid

Üldanesteesiat vajavatel üldkirurgilistel patsientidel võib AKE inhibiitorite kasutamine põhjustada hüpotensiooni, mida saab korrigeerida plasmamahu suurendajatega.

Juhtivushäired

Ravisse tuleks suhtuda ettevaatlikult I astme AV-blokaadiga patsientidel (vt lõik 4.3).

Bradükardia

Bradükardiaga patsientidel tuleks Tarka kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.3).

Neuromuskulaarse ülekande häiretega kulgevad haigused

Tarka kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientidel, kes põevad neuromuskulaarse ülekande häiretega kulgevat haigust (*myasthenia gravis*, Lambert-Eatoni sündroom, kaugelearenenud Duchenne'i lihasdüstroofia).

Desensitisatsioon

Anafülaktoidsed reaktsioonid (vahel eluohtlikud) võivad tekkida AKE inhibiitoreid kasutavatel patsientidel, kellel samaaegselt teostatakse desensitisatsiooni loomamürkide vastu.

LDL-aferees

Patsientidel, kes tarvitavad AKE inhibiitoreid ja kes on samal ajal LDL-afereesravigil, on täheldatud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone.

Patsientidel tuleks ravi alustamisel ja ravi vältel hinnata neerufunktsiooni.

Tarka ravivastuse hindamiseks tuleks alati enne uue annuse võtmist mõõta vererõhku.

Laktoos

Tarka toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid sisaldavad laktoosi. Üks 180 mg/2 mg ja 240 mg/2 mg toimeainet modifitseeritult vabastav tablett sisaldab 107 mg laktoosmonohüdraati. Üks 240 mg/4 mg toimeainet modifitseeritult vabastav tablett sisaldab 110,37 mg laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire ei tohi seda ravimit võtta.

Naatrium

Tarka 180 mg/2 mg sisaldab 1,22 mmol (ehk 28,0 mg) naatriumi annuse kohta.

Tarka 240 mg/2 mg ja 240 mg/4 mg sisaldavad 1,49 mmol (ehk 34,3 mg) naatriumi annuse kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevatel patsientide puhul.

Liitium

Tarka ja liitiumi kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Digoksiin

Kui verapamiili manustatakse samaaegselt digoksiiniga, tuleb digoksiini annust vähendada (vt lõik 4.5).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (nn statiinid)

Vt lõik 4.5.

Südamepuudulikkus

Ravimi koostisse kuuluva verapamiili tõttu peab enne ravi alustamist Tarka'ga kompenseerima seisundi südamepuudulikkusega patsientidel, kelle väljutusfraktsioon on suurem kui 35%, ning nende patsientide ravi peab ka edaspidi olema piisav.

Rasedus

AKE inhibiitorravi ei tohi alustada raseduse ajal. Rasedust plaanivad patsiendid tuleks viia üle mõnele teisele antihüpertensiivsele ravile, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamisel raseduse ajal. Kui tehakse kindlaks raseduse olemasolu, tuleb AKE inhibiitorravi koheselt lõpetada ja sobivuse korral alustada alternatiivse hüpertensioonivastase raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Imetamine

Imetavatel naistel ei ole Tarka kasutamine soovitatav (vt lõik 4.6)

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed teiste ravimitega võivad olla tingitud kas farmakodünaamilistest, farmakokineetilistest või nende kombineeritud koostoimetest. Juhul kui kõrvaltoimel on seos nii farmakodünaamiliste kui ka farmakokineetiliste koostoimetega, on asjakohastesse lõikudesse lisatud vastavad viited.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

- *Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumi sisaldavad toidulisandid:* AKE inhibiitorid vähendavad diureetikumide kasutamisest tingitud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumi sisaldavad toidulisandid või kaalium sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada plasma kaaliumisisalduse olulist suurenemist, seda eriti juhul kui patsiendil on neerufunktsiooni kahjustus. Kui ravimite samaaegne kasutamine on näidustatud väljendunud hüpokaleemia tõttu, tuleb rakendada ettevaatust ning sageli kontrollida seerumi kaaliumisisaldust.

- *Dantroleen*: verapamiili ja dantroleeni ei ole soovitatav samaaegselt kasutada.
- *Liitium*: samaaegsel kasutamisel verapamiiliga on teatatud nii liitiumi toime tugevnemisest kui nõrgenemisest. Liitiumi samaaegsel manustamisel koos AKE inhibiitoritega võib liitiumi eritumine aeglustuda. Liitiumi taset seerumis tuleb tihti kontrollida (vt lõik 4.4).
- *Intravenoosseid beetablokaatoreid* ei tohi manustada Tarka-ravi ajal (vt lõik 4.3). Verapamiili kombinatsioon beetablokaatoritega võib tekitada tugevaid AV erutusjuhtehäireid, mis mõnel juhul võib viia raske bradükardiani; samuti on võimalik tõsine südamegevuse pärssimine.
- *Kolhitsiin* on nii CYP3A kui ka väljavoolutransporteri P-glükoproteiin (P-gp) substraat. Teadaolevalt inhibeerib verapamiil nii CYP3A'd kui ka P-gp'd. Verapamiili ja kolhitsiini samaaegsel manustamisel võib verapamiili inhibeeriv toime P-gp'le ja/või CYP3A'le viia kolhitsiini ekspositsiooni suurenemiseni. Kombineeritud kasutamine ei ole soovitatav.

Ettevaatust samaaegsel kasutamisel

- *Hüpertensioonivastased ravimid*: Tarka hüpotensiivse toime tugevnemine (vt Farmakokineetilised koostoimed verapamiiliga).
- *Diureetikumid*: diureetikumravigi patsientidel, aga eeskätt neil, kellel on veremahu ja/või soolade defitsiit, võib pärast ravi alustamist AKE inhibiitoriga esineda liigset vererõhu langust. Hüpotensiivsete toimete võimalust saab vähendada, kui lõpetada diureetikumravi, suurendada veremahtu või soolade manustamist enne ravimi võtmist ja alustades ravi väiksemate annustega. Edasiste annuste suurendamisel tuleb olla ettevaatlik.
- *Anesteetikumid*: Tarka võib tugevdada teatud anesteetiliste ravimpreparaatide hüpotensiivset toimet.
- *Narkootilised ained/antipsühhootikumid*: võib esineda posturaalne hüpotensioon.
- *Trankvillisaatorid/antidepressandid*: sarnaselt teistele hüpertensioonivastastele ainetele on suurem risk ortostaatilise hüpotensiooni tekkeks, kui Tarka't kombineeritakse tugevate trankvillisaatoritega või antidepressantidega, mis sisaldavad *imipramiini* (vt Farmakokineetilised koostoimed verapamiiliga).
- *Allopurinool, tsütostaatikumid või immuunsuppressandid, süsteemsed kortikosteroidid või prokaiinamiid*: samaaegne manustamine AKE inhibiitoritega võib suurendada leukopeenia riski (vt Farmakokineetilised koostoimed verapamiiliga).
- *Kardiosupressiivsed ravimid*: verapamiili kasutamine koos kardiosupressantidega, st ravimitega, mis pärsivad südame impulsside tekkimist ja ülekannet (nt beeta-adrenoblokaatorid, antiarütmikumid, inhaleeritavad anesteetikumid) võivad anda aditiivseid kõrvaltoimeid (vt Farmakokineetilised koostoimed verapamiiliga).
- *Kinidiin*: kinidiini kasutamine koos suukaudse verapamiiliga hüpertroofilise (obstruktiivse) kardiomiopaatia patsientidel on vähesel arvul juhtudel põhjustanud hüpotensiooni ja kopsuturset (vt Farmakokineetilised koostoimed verapamiiliga).
- *Digoksiin ja Digitoksiin*: digoksiini ja verapamiili samaaegsel kasutamisel on teatatud 50...75% võrra suurenenud digoksiini kontsentratsioonidest plasmas, mistõttu oli vajalik vähendada digoksiini ja digitoksiini annuseid. Samuti on näidatud, et verapamiil aeglustab digitoksiini totaalset kliirensit ja ekstrarenaalset kliirensit vastavalt 27% ja 29% võrra (vt Farmakokineetilised koostoimed verapamiiliga).
- *Lihaslõõgastid*: lihaslõõgastite (nt neuromuskulaarsete blokaatorite) toime võib tugevneda.

Olge tähelepanelik

- *Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd)*: Sarnaselt kõigile hüpertensioonivastastele ainetele võivad ka MSPVAd (sh atsetüülsalitsüülhape, mida kasutatakse suurtes annustes põletikuvastase ravimina, nt valuvaigistina) vähendada trandolapriili hüpertensioonivastast toimet. Mis tahes MSPVA lisamisel või ärajätmisel trandolapriili kasutava patsiendi raviskeemist tuleb hoolikamalt jälgida patsiendi vererõhku. Lisaks on kirjeldatud MSPVA ja AKE inhibiitorite aditiivseid toimeid seerumi kaaliumisisalduse suurendamisel, samal ajal kui võimalik on neerufunktsiooni langus. Need toimed on põhimõtteliselt pöörduvad ning esinevad eeskätt neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. MSPVAd, sh atsetüülsalitsüülhape (välja arvatud juhul kui seda kasutatakse väikestes annustes trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorina) kasutamisest tuleb hoiduda südamepuudulikkusega patsientidel, kes saavad ravi AKE inhibiitoritega.

Atsetüülsalitsüülhappe kasutamisel koos verapamiiliga võib tugevneda atsetüülsalitsüülhappe kõrvaltoimete profiil (võib suurendada verejooksu riski).

- *Antatsiidid*: vähendavad AKE inhibiitorite biosaadavust.
- *Sümpatomimeetikumid*: võivad nõrgendada AKE inhibiitorite hüpertensioonivastast toimet; patsienti tuleb hoolikalt jälgida, et veenduda ravimi soovitud toime olemasolus.
- *Alkohol*: võimendab Tarka hüpotensiivset toimet.
- *Diabeedivastased ained*: Üksikjuhtudel võib esineda vajadus kohandada diabeedivastase ravimi või Tarka annust, seda eeskätt ravi alustamisel; põhjuseks on vere glükoosisalduse liigne vähenemine (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed verapamiiliga

In vitro metabolismi uuringud on näidanud, et verapamiili metabolism toimub tsütokroom P450 isoensüümide CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C18 vahendusel. Verapamiil on teadaolevalt CYP3A4 ensüümide ja P-gp inhibiitor. CYP3A4 inhibiitoritega on kirjeldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid, mille tagajärjel on suurenenud verapamiili tase plasmas, samas kui CYP3A4 indutseerijad on vähendanud plasmas verapamiili taset. Seega tuleb patsiente jälgida ravimite koostoimete suhtes. Sellised koostoimed on näiteks:

(a) Verapamiil võib suurendada järgmiste toimeainete plasmakontsentratsioone:

- *almotriptaan, buspiroon, karbamasepiin, tsüklosporiin, digoksiin, digitoksiin, doksorubiin, everoliimus, gliburiid (glibenklamiid), imipramiin, metoprolol, midasolaam, prasosiin, propranolol, kinidiin, siroliimus, takroliimus, terasosiin ja teofülliin*. Seetõttu suureneb risk nende toimeainete toksiliste toimete avaldumiseks. Vastavalt vajadusele tuleb kaaluda annuste kohandamist või täiendavat plasmakontsentratsioonide jälgimist.
- *HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid*: Samaaegsel kasutamisel verapamiiliga on teatatud simvastatiini (metaboliseerub CYP3A4 vahendusel) seerumi ekspositsiooni suurenemisest. Verapamiili samaaegsel kasutamisel koos suurte simvastatiini annustega on teatatud suurenenud riskist müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeks. Simvastatiini (ja teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate statiinide, nt atorvastatiin ja lovastatiin) annuseid tuleb vastavalt kohandada.

(b) Verapamiili kontsentratsioone võivad suurendada:

- *atorvastatiin, tsimetidiin, klaritromütsiin, erütromütsiin ja telitromütsiin*.
- On tõestatud, et *greibimahla* suurendab plasmas verapamiili (Tarka koostisosa) sisaldust. Seetõttu ei tohiks Tarka võtmise ajal juua greibimahla.

(c) Verapamiili kontsentratsioone võivad vähendada:

- *fenobarbitaal, fenütoin, rifampitsiin, sulfiinpürasoon* ja liht-naistepunaürt.

Ravimi koostoimed trandolapriili kasutamisel

Harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) süstitavaid kullapreparaate (naatriumaurotiomalaati) ja samaaegselt AKE inhibiitoritega, sh Tarka'ga ravi saavatel patsientidel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimese trimestri ajal ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Tarka kasutamine raseduse 2. ja 3. trimestri ajal on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed, mis viitavad teratogeense riski tõusule AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimese trimestri ajal ei ole lõplikud; siiski ei saa välistada väikest riski tõusu. Juhul, kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega ei ole tingimata vajalik, tuleks patsiendid, kes plaanivad rasestuda, üle viia mõnele teisele antihüpertensiivsele ravile, millel on tõestatud ohutusprofiil raseduse ajal kasutamisel. Kui diagnoositakse rasedus, tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada mõne teise raviga.

On teada, et ekspositsioon AKE inhibiitor-ravile raseduse teise või kolmanda trimestri ajal põhjustab inimesel fetotoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdrarnion, kolju luustumishäired) ja

toksilisust vastündinutel (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui ekspositsioon trandolapriilile toimus alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav teostada ultraheliuuring neerudest ja koljust. Imikuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitorit, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni esinemise suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Verapamiil võib inhibeerida emaka kontraktsioone, kui ravimit kasutatakse raseduse lõpul. Ravimi farmakoloogiliste omaduste tõttu ei saa välistada ka bradükardia ja hüpotensiooni tekkimist lootel.

Imetamine

Verapamiili väikesed kogused imenduvad inimese rinnapiima. Puudub informatsioon trandolapriili kasutamisest imetamise ajal. Tarka kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav ja eelistatud on alternatiivsed ravimid, millel on paremini tõestatud ohutusprofiil, eriti kui imetatakse vastündinut või enneaegsena sündinud imikut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimisele või võimele masinatega töötada ei ole läbi viidud. Ei ole andmeid, kuid toimet ei saa välistada, sest võivad ilmneda kõrvaltoimed, nagu pearinglus ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Tarka kõrvaltoimed on kooskõlas preparaadi üksikute komponentide ja nende ravimklassidele omaste kõrvaltoimetega. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on köha, peavalu, kõhukinnisus, peapööritus, pearinglus ja kuumahoog (vt tabelit allpool).

Juhuslikult esinenud või kliinilistes uuringutes ilmnunud kõrvaltoimed on esitatud alljärgnevas tabelis. Iga organsüsteemiga seotud kõrvaltoimed on reastatud vastavalt esinemissagedusele, kasutades järgmisi mõisteid: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	harv	<i>herpes simplex</i>
	väga harv	bronhiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	väga harv	leukopeenia pantütopeenia trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	aeg-ajalt	ülitundlikkus
	väga harv	gammaglobuliini tõus ülitundlikkus, määratlemata
Ainevahetus- ja toitumishäired	aeg-ajalt	hüperlipideemia
	harv	anoreksia
Psühhiaatrilised häired	väga harv	suurenenud ärrituvus ärevus depressioon närvilisus
Närvisüsteemi häired	sage	pearinglus peavalu
	aeg-ajalt	treemor somniaalsus
	harv	sünkoop
	väga harv	tasakaaluhäire unetus paresteesia hüperesteesia teadvusekaotus düsgeusia

		tserebraalne hemorraagia
Silma kahjustused	väga harv	nägemise kahjustus hägune nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	sage	peapööritus
Südame häired	aeg-ajalt	esimese astme atrioventrikulaarne blokaad südameklappimine
	väga harv	stenokardia kodade virvendusarütmia täielik atrioventrikulaarne blokaad atrioventrikulaarne blokaad bradükardia südameseiskus südamepuudulikkus tahhükardia
Vaskulaarsed häired	sage	kuumahood šokk nahaõhetus hüpotensioon ortostaatiline hüpotensioon (vt ka lõik 4.4) vererõhu fluktuatsioonid (vt ka lõik 4.4)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	sage	köha
	väga harv	astma düspnoe sinusiit
Seedetrakti häired	sage	kõhukinnisus
	aeg-ajalt	kõhuvalu kõhulahtisus seedehäire iiveldus
	väga harv	suu kuivus kurgu kuivus pankreatiit oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	harv	hüperbilirubineemia
	väga harv	kolestaas hepatiit ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	teadmata	näo turse sügelemine lööve liighigistamine alopeetsia nahakahjustused angioödeem (vt ka lõik 4.4) multiformne erüteem dermatiit psoriaas urtikaaria Stevensi-Johnsoni sündroom
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	väga harv	artralgia müalgia lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	aeg-ajalt	polüuuria
	väga harv	äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	väga harv	günekomastia erektiivihäire

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	aeg-ajalt	valu rinnus
	väga harv	väsimus jõuetus perifeersed tursed ödeem
Uuringud	aeg-ajalt	ebanormaalsed maksafunktsiooni näitajad
	väga harv	alkaalse fosfataasi tõus veres kaaliumisisalduse tõus veres transaminaaside aktiivsuse tõus immuunglobuliinide taseme tõus gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse tõus laktaatdehüdrogenaasi sisalduse tõus veres lipaaside sisalduse tõus

Järgnevatest kõrvaltoimetest ei ole teatatud seoses Tarka kasutamisega, kuid need on iseloomulikumud AKE inhibiitoritele:

- *Infektsioonid ja infestatsioonid*: harva sinusiit ja riniit.
- *Vere ja lümfisüsteemi häired*: hemoglobiini vähenemine, hematokriti vähenemine, agranulotsütoosi üksikjuhud. On teatatud üksikutest hemolüütilise aneemia juhtudest glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudusega patsientidel.
- *Psühhiaatrilised häired*: aeg-ajalt segasusseisund ja harva unehäired.
- *Närvisüsteemi häired*: harva tasakaaluhäired ja transitoorne isheemiline atakk.
- *Kõrva ja labürindi kahjustused*: tinnitus.
- *Südame häired/vaskulaarsed häired*: on teateid arütmia ja müokardiinfarkti esinemisest seoses AKE inhibiitoritest põhjustatud hüpotensiooniga.
- *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*: harva bronhospasm.
- *Seedetrakti häired*: soolte angioödeem, aeg-ajalt düspepsia. Üksikjuhtudel iileus ja glossiit.
- *Maksa ja sapiteede häired*: kolestaatilise ikteruse üksikjuhud.
- *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*: aeg-ajalt ülitundlikkus nagu toksiline epidermaalne nekrolüüs. See võib olla seotud pürekxia, müalgia, artralgiaga, eosinofiilia ja/või tuumavastaste antikehade tõusuga.
- *Uuringud*: esineda võib vere urea tõus ja vere kreatiniini tõus, eriti neerupuudulikkuse, raske südamepuudulikkuse ja renovaskulaarse hüpertensiooni korral. Tõusud on ravimi manustamise lõpetamisel pöörduvad.

Sümptomaatiline või raske hüpotensioon on aeg-ajalt esinenud peale AKE inhibiitorravi alustamist. See esineb stimuleeritud reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemiga patsientidel.

Järgmised kõrvaltoimed ei ole esinenud seoses Tarka kasutamisega, kuid on üldiselt iseloomulikumud fenüülalküülamiinrea kaltsiumikanalite blokaatoritele.

- *Endokriinsüsteemi häired*: kirjeldatud on hüperprolaktineemiat.
- *Närvisüsteemi häired*: mõnedel juhtudel võivad tekkida ekstrapüramidaalsed häired (nt Parkinsoni tõbi, koreaatoos, düstoonia). Senised kogemused näitavad, et sümptomid taanduvad kui ravimi kasutamine lõpetada. Üksikjuhtudel võib *myasthenia gravis*-t, müasteenilist sündroomi (nt Lambert-Eatoni sündroom) või kaugelarenenud Duchenne'i lihasedüstroofiat põdevate patsientide seisund halveneda.
- *Seedetrakti häired*: igemete hüperplaasia peale pikaajalist ravi on üliharv ja pöörduv peale ravi katkestamist.
- *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*: on kirjeldatud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja erütromelalgia. Üksikjuhtudel allergiline dermatiit, nt erüteem.
- *Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired*: on kirjeldatud galaktorröad.

Hüpotensioon võib rinnaangiini või ajuveresoonte häirega patsientidel, keda on ravitud verapamiiliga, põhjustada müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarseid tüsistusi.

Turustamisjärgsel on teatatud paralüüsi (tetrapareesi) üksikjuhust, millel oli seos verapamiili ja kolhitsiini kombineeritud kasutamisega. Selle põhjuseks võis olla, et kolhitsiin läbis hematoentsefaalbarjääri, kuna verapamiil inhibeeris CYP3A4 ja Pgp. Verapamiili ja kolhitsiini kombineeritud kasutamine ei ole soovitatav.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kliinilistes uuringutes kasutatud kõrgeim trandolapriili annus oli 16 mg. See annus ei põhjustanud talumatuse nähte ega sümptomeid.

Järgnevad nähud ja sümptomid Tarka üleannustamisel tulenevad komponendist verapamiil: hüpotensioon, bradükardia, AV blokaad, asüstoolia, negatiivne inotroopne toime. Üleannustamise tulemusena on esinenud surmajuhtumeid.

Järgnevad nähud ja sümptomid Tarka üleannustamisel tulenevad komponendist AKE inhibiitor: raske hüpotensioon, šokk, stuupor, bradükardia, elektrolüütide tasakaaluhäired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, pearinglus, ärevus ja köha.

Ravi

Pärast Tarka tablettide üleannustamist tuleks teha täielik seedetrakti loputus ning manustada absorbenti (aktiivsüsi) ja lahtistit.

Lisaks üldistele meetmetele (küllaldase vedelikumahu tagamine plasma või plasmaasendajatega) raske hüpotensiooni (sh šokk) vältimiseks, tuleks tagada inotroopne tugi dopamiini, dobutamiini või isoprenaliini manustamisega.

Tarka üleannustamise ravi on toetav. Verapamiilvesinikkloriidi üleannustamise ravi seisneb parenteraalse kaltsiumi manustamises, beeta-adrenergilises stimulatsioonis ja seedetrakti loputuses. Tulenevalt Tarka's sisalduvast pidevalt vabastatavast verapamiilist võib imendumine olla aeglustunud ning patsiendid võivad vajada haiglaravi kuni 48 tunni jooksul. Verapamiilvesinikkloriid ei ole eemaldatav hemodialüüsiga.

Soovitatav trandolapriili üleannustamise ravi on infusioon füsioloogilise lahusega. Hüpotensiooni esinemise korral tuleks patsient asetada šokiasendisse. Võimaluse korral tuleb kaaluda ravi angiotensiin II lahusega ja /või intravenoosete katehoolamiinide manustamist. Kui ravimi manustamine toimus hiljuti, võtke kasutusele meetmeid trandolapriili eemaldamiseks (sh oksendamise esilekutsumine, maoloputus, absorbentide ja naatriumsulfaadi manustamine). Ei ole teada, kas trandolapriil või selle aktiivne metaboliit (trandolapriilaat) on eemaldatavad hemodialüüsiga. Ravile mittealluva bradükardia puhul on näidustatud ravi südamestimulaatoriga. Sageli tuleb jälgida elulisi näitajaid, vereplasma elektrolüütide taset ja kreatiniini kontsentratsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: AKE inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid,
ATC-kood: C09BB10

Tarka on kombineeritud preparaas, mis sisaldab südamesagedust alandavat kaltsiumi antagonisti verapamiili ja AKE inhibiitorit trandolapriili.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Verapamiil

Verapamiili farmakoloogiline toime põhineb kaltsiumioonide sissevoolu inhibeerimisel läbi veresoonte silelihasrakkude ja südame kontraktiilsete ja erutusjuhtesüsteemi rakkude membraanis olevate aeglaste kaltsiumkanalite.

Verapamiili toimemehhanismil põhinevad järgmised toimed:

- Arteriaalne vasodilatatsioon. Verapamiil vähendab arteriaalset vererõhku puhkeolekus ja koormusel perifeersetes arterioolide dilateerimise kaudu. Üldise perifeerse resistentsuse (järelkoormuse) vähenemine vähendab müokardi hapnikuvajadust ja energia tarbimist.
- Müokardi kontraktiilsuse vähenemine.
Verapamiili negatiivset inotropset toimet kompenseerib üldise perifeerse resistentsuse vähenemine. Südame indeks ei vähene, v.a vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel.

Verapamiil ei häiri südame sümpaatilist regulatsiooni, sest ta ei blokeeri beeta-adrenergilisi retseptoreid südames. Spastiline bronhiit ja muud sarnased seisundid ei ole vastunäidustused verapamiili kasutamiseks.

Trandolapriil

Trandolapriil surub alla plasma reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) toimet. Reniin on neerudes toodetav endogeenne ensüüm, mis peale vabanemist vereringesse muudab angiotensinogeeni mitteaktiivseks dekapeptiidiks angiotensiin I-ks. Angiotensinogeen I muutub angiotensiini konverteeriva ensüümi, peptidüldipeptidaasi, toimel angiotensiin II-ks. Angiotensiin II on potentne vasokonstriktor, mis põhjustab arteriaalse vasokonstriksiooni kaudu vererõhu tõusu, lisaks stimuleerib ta aldosterooni sekretsiooni neerupealistes. AKE inhibeerimine põhjustab madalamat angiotensiin II taset vereplasmas, mis viib madalamale vasopressoorsele aktiivsusele ja vähendab aldosterooni sekretsiooni. Kuigi aldosterooni sekretsiooni langus on väike, põhjustab ta vedeliku ja naatriumi väljutamist organismist ja sellega seerumi kaaliumi kontsentratsiooni väikest tõusu. Angiotensiin II negatiivse tagasiside mehhanismi lakkamine reniini sekretsioonile põhjustab plasma reniini aktiivsuse tõusu.

AKE teine funktsioon on vähendada potentselt vasodilateeriva kiniinpeptiidi bradükiniini lagundamist mitteaktiivseteks metaboliitideks. AKE inhibeerimine põhjustab veres ja kudedes oleva kallikreiin-kiniinsüsteemi aktiivsuse suurenemist, mis tekitab prostaglandiinide süsteemi aktiveerimise kaudu perifeerset vasodilatatsiooni. Võimalik, et see on üks AKE inhibiitorite vererõhku alandava toime mehhanisme ja on vastutav teatud kõrvaltoimete eest. Hüpertensiivsetele patsientidele AKE inhibiitorite manustamise tagajärjel tekib püsiv vererõhu langus nii lamavas kui seisvas asendis ilma kompensatoorse tahhükardia tekketa. Perifeerne arteriaalne resistentsus väheneb südame väljutusmahu püsimise või suurenemisega.

Neerude verevarustus paraneb ja glomerulaarfiltratsiooni tase püsib harilikult muutumatuna. Optimaalse vererõhu languse saavutamine võib võtta mõnedel patsientidel mitmeid nädalaid. Antihüpertensiivsed toimed saavutatakse pikaajalise ravi tulemusena. Järsk ravi katkestamine ei ole seotud kiire vererõhu tõusuga.

Trandolapriili antihüpertensiivne toime tekib 1 tunni jooksul peale manustamist ja kestab vähemalt 24 tundi, kuid trandolapriil ei muuda ööpäevaringset vererõhu kõikumise mustrit.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tarka

Loomadel ja tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringud ei näidanud trandolapriili ja verapamiili farmakokineetilisi või RAAS süsteemiga seotud koostoimeid. Seetõttu peab nende kahe toimeaine jälgitud sünergistlik toime olema seotud nende täiendavate farmakodünaamiliste omadustega.

Kliinilistes uuringutes oli Tarka kõrge vererõhu alandamisel efektiivsem kui kumbki toimeaine üksikul kasutamisel. Pikaajalistes uuringutes on tõestatud Tarka ohutus ja hea talutavus.

Täiendavad uuringud hüpertensiooniga patsientidel.

Südame isheemiatõvega hüpertensiivsetel patsientidel täheldatud toimed: Uuringus INVEST (*IN*ternational *VE*rapamil *SR*/trandolapriil *ST*udy, rahvusvaheline verapamiil SR/trandolapriili uuring), mis oli mitmekeskuseline avatud, pimendatud lõpp-punktiga programm, hinnati verapamiil SR'il põhineva ravi suremuse ja haigestumuse tulemusnäitajaid võrreldes atenooloolil põhineva raviga. Uuring hõlmas 22 576 patsienti vanuses vähemalt 50 eluaastat, kellel oli diagnoositud hüpertensioon ja südame isheemiatõbi. Mõlemas ravirühmas tiitriti uuritavad maksimaalse talutava annuseni ja/või anti hüpertensioonivastaseid mitteuuringuravimeid. Kõigil neerukahjustuse, diabeedi või südamepuudulikkusega patsientidel oli soovitatav kasutada trandolapriili, sõltumata ravirühmast. Jälgimisperioodi pikkus oli keskmiselt 2,7 aastat. Verapamiilil põhinev strateegia osutus ekvivalentseks atenooloolil põhineva strateegiaga hüpertensiooni ja südame isheemiatõvega patsientidel mis tahes põhjusel suremuse, müokardiinfarkti või insuldi preventiooni korral. Kahe aasta lõikes oli kontroll vererõhu üle mõlemas ravirühmas sarnane. Üle 80% patsientidest vajas vererõhu sihtväärtuste saavutamiseks vähemalt 2 erinevat ravimit. Trandolapriili kasutati verapamiilil põhineva strateegia korral 63%-l patsientidest ja atenooloolil põhineva strateegia korral 52%-l patsientidest. Rohkem kui 70%-l INVEST uuringu kogupopulatsioonist saavutati vererõhu sihtväärtus < 140/90 mmHg. Kõrge riskiga (nt diabeedi või neeruhaigusega) patsientidel oli kontrolli alla saadud vererõhu kriteeriumiks veelgi madalamad vererõhu väärtused. Üldiselt teatati kõrvaltoimetest minimaalselt ja nende esinemissagedused mõlema strateegia puhul olid sarnased. Uuritavatel, kellel uuringusse kaasamise hetkel diabeeti ei esinenud, diagnoositi esmakordselt diabeet verapamiil SR-il põhineva ravi rühmas väiksema esinemissagedusega kui atenooloolil põhineva ravi rühmas (7,0% vs. 8,2%, riskisuhe 0,85, $p < 0,01$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tarka

Tarka tabletid on õhukese polümeerikattega tabletid ja koosnevad kihist, mis vabastab pidevalt verapamiilvesinikkloriidi ja eraldi kihist, mis on mõeldud trandolapriili koheseks vabastamiseks. Kuna teadaolevalt puudub vastastikune kineetiline koostoime verapamiili ja trandolapriili/trandolapriilaadi vahel, siis üksiku toimeaine kineetilised näitajad nende kahe toimeaine puhul kehtivad ka kombineeritud preparaadis.

Verapamiil

Verapamiilvesinikkloriid on ratseemiline segu, mis koosneb võrdsetes osades R-enantiomeerist ja S-enantiomeerist. Verapamiili metabolism on ulatuslik. Üks 12-st uriinis leitud metaboliidist on norverapamiil, mis omab 10...20% verapamiili farmakoloogilisest toimest ning moodustab 6% erituvast toimeainest. Norverapamiili ja verapamiili tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioonid on sarnased. Korduval üks kord ööpäevas annustamisel saabub tasakaaluseisund kolme kuni nelja päevaga.

Imendumine

Suu kaudu manustatud verapamiilist imendub peensooles kiiresti rohkem kui 90%. Esmase maksapassaaži laia erinevuse ja individuaalsete biosaadavuse suurte kõikumiste tõttu (10...35%) on keskmine biosaadavus 22%. Keskmine biosaadavus korduval manustamisel võib tõusta 30%-ni. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub keskmiselt 4...15 tunniga. Norverapamiili maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 5...15 tundi pärast annuse manustamist. Toit ei oma toimet verapamiili biosaadavusele.

Jaotumine

Keskmine aeg, mis kulub maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks, on 4 tundi. Norverapamiili maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 6 tundi pärast annuse manustamist. Püsiv kontsentratsioon pärast ravimi korduvat manustamist üks kord ööpäevas saabub 3...4 päeva pärast. Verapamiil jaotub laialdaselt kudedes jaotusmahuga, mis tervetel isikutel jääb vahemikku 1,8...6,8 l/kg. Ligikaudu 90% verapamiilist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Verapamiili metabolism on ulatuslik. *In vitro* metabolismi uuringud on näidanud, et verapamiil metabolismis osalevad tsütokroom P450 isoensüümid CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C18. Tervetel meestel allub suukaudselt manustatud verapamiil ulatuslikule maksametabolismile. Tuvastatud on 12 metaboliiti, millest enamiku kogus esineb jälgedes. Peamiste metaboliitidena on tuvastatud mitmesugused verapamiili N ja O-dealküülimise produktid. Neist metaboliitidest omab märgatavat farmakoloogilist toimet üksnes norverapamiil (ligikaudu 20% eelühendist), nagu on täheldatud koertega tehtud katsetes.

Eliminatsioon

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast korduvat manustamist on 8 tundi. 3...4% annusest eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Uriiniga eritub 70% ja roojaga 16% metaboliitidest. Ligikaudu 3...4% renaalselt erituvast toimeainest eritub muutumatul kujul. Verapamiili totaalne kliirens on ligikaudu samaväärne maksa verevooluga ehk ligikaudu 1 l/h/kg (vahemikus 0,7...1,3 l/h/kg).

Patsientide erirühmad

Lapsed: Lastel on farmakokineetika kohta vähe andmeid. Intravenoosel manustamisel oli verapamiili keskmine poolväärtusaeg 9,17 tundi ning keskmine kliirens 30 l/h, samas kui täiskasvanute puhul, 70 kg kehakaaluga patsiendil on see ligikaudu 70 l/h. Tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast suukaudset manustamist on lastel mõnevõrra väiksem võrreldes täiskasvanutel täheldatuga.

Eakad: Vananemine mõjutab hüpertensiooniga patsientidele manustatud verapamiili farmakokineetikat. Eakatel on eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud. Verapamiili hüpertensioonivastast toimet vanus ei mõjuta.

Neerupuudulikkus: Neerufunktsiooni kahjustus ei mõjuta verapamiili farmakokineetikat, nagu on näidatud võrdlusravimiga uuringutes lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel ja tervete neerudega uuritavatel. Verapamiil ja norverapamiil ei ole olulisel määral dialüüsitavad.

Maksapuudulikkus: Maksatsirroosiga patsientidel on verapamiili biosaadavus ja eliminatsiooni poolväärtusaeg tõusnud. Verapamiili farmakokineetika kompenseeritud maksapuudulikkusega patsientidel ei muutu.

Trandolapriil

Trandolapriil on eelravim, mis hüdrolüüsitakse aktiivseks dihape metaboliidiks – trandolapriilaadiks. Trandolapriili korduval annustamisel saabub trandolapriilaadi tasakaaluseisund ligikaudu 4 päevaga nii tervetel vabatahtlikel kui ka noortel ning eakatel hüpertensiooniga patsientidel.

Imendumine

Suu kaudu manustatud trandolapriilist imendub ligikaudu 40...60%. Suu kaudu manustatud ravimi imendumine on kiire ja ei sõltu toidust.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 30 minuti pärast.

Jaotumine

Trandolapriil kaob plasmast kiiresti, tema poolväärtusaeg on alla ühe tunni.

Trandolapriil laguneb plasmas trandolapriilaadiks, spetsiifiliseks angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoriks. Trandolapriilaadi tase ei sõltu toidust.

Trandolapriilaadi maksimaalsed kontsentratsioonide väärtused plasmas saavutatakse keskmiselt 3 kuni 8 tunni pärast. Pärast trandolapriili annustamist on trandolapriilaadi absoluutne biosaadavus ligikaudu 13%.

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 80% trandolapriilist, seda sõltumata kontsentratsioonist.

Trandolapriilaat seondub suure afiinsusega AKE-ga ja see on küllastuv protsess. Enamus trandolapriilaadist seondub albumiiniga mittekuüllastuvalt.

Biotransformatsioon

Trandolapriil hüdrolüüsitakse esteraaside poolt aktiivseks dihape metaboliidiks – trandolapriilaadiks.

Eliminatsioon

Trandolapriili korduval annustamisel saabub trandolapriilaadi tasakaaluseisund ligikaudu 4 päevaga nii tervetel vabatahtlikel kui ka noortel ning eakatel hüpertensiooniga patsientidel. Tasakaaluseisundis on trandolapriilaadi toime poolväärtusaeg pärast vereplasmasse jõudmist 15...23 tundi, sealhulgas väike fraktsioon manustatud ravimist, mis tõenäoliselt esindab seondumist AKE-ga plasmas ja kudedes. Ligikaudu 9...14% manustatud trandolapriili annusest eritatakse uriiniga muutumatu kujul trandolapriilaadina. Radioaktiivselt märgistatud trandolapriili suukaudse manustamise järgselt leiti üks kolmandik radioaktiivsest märgisest uriinis ja kaks kolmandikku roojas.

Trandolapriilaadi renaalne kliirens varieerub alates 0,15...4 liitrini tunnis, sõltub annusest ja on lineaarses korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Trandolapriilaadi kontsentratsioon plasmas on märgatavalt kõrgem patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on $[\leq] 30$ ml/min. Korduval manustamisel kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele saabub püsiv kontsentratsioon plasmas 4 päeva pärast, sõltumata neerupuudulikkuse astmest.

Trandolapriili plasmakontsentratsioon maksatsirroosiga patsientidel võib olla 10 korda kõrgem kui tervetel vabatahtlikel. Plasmakontsentratsioon ja trandolapriilaadi renaalne eritumine suureneb tsirroosiga patsientidel, ehkki vähemal määral.

Kompenseeritud maksapuudulikkusega patsientidel ei ole trandolapriili/trandolapriilaadi farmakokineetika muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldised toksilised toimed ilmsid loomadel ainult siis, kui ekspositsioon ületas piisavalt maksimaalseid inimesele mõeldud annuseid. Genotoksilisuse uuringud ei näidanud erilist ohtu inimestele.

Loomkatsed näitasid, et AKE inhibiitoritel võib ilmselt olla kõrvaltoime loote hilisarengule, põhjustades eeskätt loote surma ja kaasasündinud kolju väärarendeid. On teatud fetotoksilisusest, emakasisesest kasvu peetusest, ja *ductus arteriosus* 'e sulgumishäirest. Arvatakse, et need hälbepildid tulenevad osaliselt toimeainete farmakoloogilisest aktiivsusest ja on seotud AKE inhibiitorite poolt esile kutsutud oligohüdrarnioniga. Hälbepildid võivad osaliselt tuleneda ka ema hüpotensioonist põhjustatud isheemiast ja loote-platsenta verevoolu vähenemisest ning hapniku/toitainete transportimise vähenemisest lootele.

Puuduvad tõendid trandolapriili või verapamiili tumorigeense potentsiaali kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Trandolapriili kiht:

Maisitärklis

Laktoosmonohüdraat

Povidoon

Hüpromelloos

Naatriumstearüülfumaraat

Verapamiili kiht:

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumalginaat

Povidoon

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Hüproloos
Makrogool 400 ja 6000
Talk
Kolloidne veevaba räni
Dokusaatnaatrium
Titaandioksiid (E171)
Raudoksiid, punane (E172)
Raudoksiid, kollane (E172)
Raudoksiid, must (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis.
Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev, värvitu PVC/PVDC-alumiinium blisterpakendid.
Pakendis on 28, 30, 50, 56, 98 või 280 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BGP Products SIA
Mūkusalas 101
Rīga, LV 1004
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

Tarka 180 mg/2 mg: 577708
Tarka 240 mg/2 mg: 739211
Tarka 240 mg/4 mg: 739311

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Tarka 180 mg/2 mg:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.04.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.11.2012

Tarka 240 mg/2 mg and 240 mg/4 mg:

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015