

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

**ТАРКА®**  
**(TARKA®)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* трандолаприл та верапамілу гідрохлорид;

1 таблетка містить трандолаприлу 2 мг та верапамілу гідрохлориду 180 мг або

1 таблетка містить трандолаприлу 4 мг та верапамілу гідрохлориду 240 мг;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, повідон, гіпромелоза, натрію стеарилфумарат, целюлоза мікрокристалічна, натрію альгінат, магнію стеарат, вода очищена, гідроксипропілцелюлоза, макрогол 400, макрогол 6000, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію докузат, титану діоксид (E 171), заліза оксиди та гідроксиди (заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий, заліза оксид чорний) (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*2 мг/180 мг:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, рожевого кольору, з тисненням логотипу фірми Knollта «182» з одного боку;

*4 мг/240 мг:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, червоно-коричневого кольору, з тисненням логотипу фірми Knollта «244» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори АПФ у комбінації з антагоністами кальцію. Трандолаприл і верапаміл Код АТХ C09B B10.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Препарат є фіксованою комбінацією антагоніста кальцію верапамілу та інгібітору АПФ трандолаприлу.

#### Верапаміл

Фармакологічна дія верапамілу зумовлена пригніченням току іонів кальцію через повільні кальцієві канали клітинної мембрани гладком'язових клітин судин та клітин міокарда.

Механізм дії верапамілу забезпечує нижчезазначені ефекти.

1. Артеріальна вазодилатація.

Верапаміл знижує артеріальний тиск як у стані спокою, так і при фізичному навантаженні за рахунок розширення периферичних артеріол.

Зменшення загального опору периферичних судин (постнавантаження) призводить до зменшення потреби міокарда у кисні та енергії.

2. Зменшення скорочуваності міокарда.

Негативна інотропна дія верапамілу компенсується зменшенням загального периферичного опору.

Серцевий індекс при цьому не зменшується, крім хворих із дисфункцією лівого шлуночка.

Верапаміл не впливає на симпатичну регуляцію серця, оскільки не блокує бета-адренергічні рецептори.

Тому бронхоспазм та подібні стани не є протипоказанням для застосування верапамілу.

#### Трандолаприл

Трандолаприл блокує плазмову ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), спричиняє зниження рівня ангіотензину II у плазмі крові та призводить до зниження вазопресорної активності та зниження секреції альдостерону. Незважаючи на те, що останнє зниження незначне, може виникати невелике підвищення концентрації калію у сироватці крові разом із втратою натрію і рідини. Припинення негативного впливу ангіотензину II на секрецію реніну викликає підсилення активності плазматичного реніну. Трандолаприл також сприяє периферичній вазодилатації за рахунок активації простагландинової системи. Можливо, цей механізм бере участь у гіпотензивних ефектах інгібіторів АПФ та відповідає за певні побічні реакції. У хворих із артеріальною гіпертензією застосування інгібіторів АПФ спричиняє зниження

артеріального тиску як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи, приблизно однаково, без компенсаторного збільшення частоти серцевих скорочень. Периферична артеріальна резистентність знижується без зміни або з підвищенням серцевого викиду.

Спостерігається підвищення ниркового кровотоку, проте швидкість клубочкової фільтрації залишається незмінною. Досягнення оптимального зниження артеріального тиску у деяких пацієнтів може потребувати кількох тижнів терапії. Антигіпертензивні ефекти зберігаються під час довготривалої терапії. Різка відміна терапії не супроводжувалася швидким підвищенням артеріального тиску.

Антигіпертензивний ефект трандолаприлу досягається через 1 годину після прийому дози та триває протягом щонайменше 24 годин без впливу на циркадний ритм артеріального тиску.

#### Тарка®

Дослідження не виявили фармакокінетичних або РААС взаємодій між верапамілом та трандолаприлом.

Тому синергічна активність цих двох діючих речовин, що спостерігається, зумовлена їх комплементарними фармакологічними діями.

У клінічних дослідженнях препарат Тарк® був більш ефективним щодо зниження підвищеного артеріального тиску, ніж кожна з його діючих речовин окремо.

#### Додаткові дослідження у пацієнтів із артеріальною гіпертензією

*Ефекти, що спостерігалися у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця*

У рандомізованому, відкритому, сліпому дослідженні INVEST (International Verapamil SR/trandolapril Study) було проведено оцінку смертності та захворюваності при терапії із застосуванням верапамілу SR у порівнянні з терапією із застосуванням ателололу у 22576 пацієнтів віком 50 років і старше з гіпертензією та ішемічною хворобою серця (ІХС). Пацієнтам в обох групах могли проводити титрування дози до максимально переносимої та/або призначати антигіпертензивний препарат, що не включений у дослідження. Трандолаприл було рекомендовано всім пацієнтам з нирковою недостатністю, діабетом або серцевою недостатністю незалежно від групи лікування. Період спостереження склав у середньому 2,7 року. Стратегія лікування із застосуванням верапамілу була еквівалентна терапевтичній стратегії із застосуванням ателололу у профілактиці смертності від усіх причин, інфаркту міокарда або інсульту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС. Результати дворічного контролю артеріального тиску були схожими між групами. Більше 80% пацієнтів потребували застосування двох або більше препаратів для досягнення цільового рівня артеріального тиску. Трандолаприл використовувався одночасно з верапамілом у 63% пацієнтів та у 52% пацієнтів – одночасно із ателололом. Більше 70% пацієнтів у дослідженні INVEST досягли цільового рівня артеріального тиску (< 140/90 мм рт. ст.). Пацієнти з високим ризиком, наприклад, з діабетом або захворюванням нирок, повинні були досягти ще більшого зниження рівня артеріального тиску, щоб їх стан можна було вважати контрольованим. В цілому, досвід небажаних явищ був мінімальним, а частота їх виникнення – аналогічна при обох стратегіях лікування. У пацієнтів, які на момент включення в дослідження не мали цукрового діабету, частота вперше виявленого цукрового діабету була нижчою в групі верапамілу SR у порівнянні з групою ателололу (7,0% проти 8,2%, відношення ризиків – 0,85,  $p < 0,01$ ).

#### *Дослідження у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та діабетичною нефропатією*

У двох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) та VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) вивчалася застосування комбінації інгібітора АПФ з блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА). Дослідження ONTARGET проводилося за участі пацієнтів з серцево-судинним або цереброваскулярним захворюванням, або з цукровим діабетом II типу, що супроводжувався ознаками ураження органів-мішеней. Дослідження VA NEPHRON-D проводилося за участі пацієнтів з цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією. Ці дослідження не виявили істотного корисного впливу на ниркові та/або серцево-судинні наслідки та смертність, в той час як спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії порівняно із монотерапією. Ці результати стосуються також і інших інгібіторів АПФ і БРА, враховуючи однакові фармакодинамічні властивості. Тому інгібітори АПФ та БРА не повинні застосовуватися одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

#### *Дослідження у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу або нирковою недостатністю (при швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)*

Дослідження ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) полягало у тестуванні переваг включення аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або БРА у

пацієнтів з цукровим діабетом II типу та супутнім хронічним захворюванням нирок або серцево-судинним захворюванням, або з обома супутніми захворюваннями. Дослідження було припинено достроково через підвищений ризик несприятливих наслідків. В групі аліскірену частіше, ніж у групі плацебо, виникали серцево-судинна смерть та інсульт, а також частіше повідомлялося про побічні реакції та серйозні побічні реакції (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія і ниркова дисфункція).

*Фармакокінетика.*

*Тарка®*

Оскільки кінетична взаємодія між верапамілом і трандолаприлом або трандолаприлатом не встановлена, то відносно даного комбінованого препарату в цілому застосовуються індивідуальні кінетичні параметри цих двох лікарських засобів.

Таблетки препарату двошарові: один шар розроблений для уповільненого вивільнення верапамілу гідрохлориду, інший – для негайного вивільнення трандолаприлу.

Верапаміл

Верапамілу гідрохлорид являє собою рацемічну суміш, що складається з рівних частин R-енантіомеру та S-енантіомеру. Верапаміл активно метаболізується. Норверапаміл є одним із 12 метаболітів, що визначаються у сечі, має 10–20 % фармакологічної активності верапамілу та становить 6 % виведеного препарату. Рівноважні концентрації норверапамілу та верапамілу у плазмі крові є однаковими. Рівноважна концентрація досягається через 3–4 дні після багаторазового прийому препарату 1 раз на добу.

Абсорбція

Більше 90 % перорально прийнятого верапамілу абсорбується у тонкій кишці. Через екстенсивний метаболізм при першому проходженні через печінку середня біодоступність верапамілу у незміненому вигляді після одноразового прийому становить 22 % та демонструє велику варіабельність (10–35 %). Середня біодоступність після багаторазового прийому може підвищитися до 30 %. Середній час досягнення пікової концентрації у плазмі крові становить від 4 до 15\* годин. Пікова концентрація норверапамілу у плазмі крові досягається через 5–15\* годин після прийому дози. Їжа не впливає на біодоступність верапамілу (\* – таблетки, вкриті плівковою оболонкою).

Розподіл

Верапаміл широко розподіляється в тканинах організму, у здорових добровольців об'єм розподілу становить від 1,8 до 6,8 л/кг. Зв'язування верапамілу з білками плазми крові становить приблизно 90 %.

Метаболізм

Верапаміл активно метаболізується. У ході досліджень метаболізму *in vitro* встановлено, що верапаміл метаболізується за допомогою цитохрому P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 і CYP2C18. Встановлено, що після перорального прийому препарату у здорових добровольців чоловічої статі верапамілу гідрохлорид піддається інтенсивному метаболізму в печінці з утворенням 12 метаболітів, більшість з яких визначалася в слідових кількостях. Основні метаболіти були визначені як різні N- і O-деалкіловані продукти верапамілу. Серед цих метаболітів тільки норверапаміл спричиняє фармакологічну дію (приблизно 20% початкової сполуки), що було встановлено у ході досліджень на собаках.

Виведення

Середній період напіввиведення після багаторазового прийому становить 8 годин. Близько 50 % введеної дози виводиться нирками протягом 24 годин, 70 % – протягом 5 днів. До 16 % дози виводиться з фекаліями. Близько 3–4 % препарату, що виводиться нирками, виводиться у незміненому стані. Загальний кліренс верапамілу майже такий самий високий, як і печінковий кровотік, і становить приблизно 1 л/год/кг (діапазон – 0,7–1,3 л/год/кг).

*Особливі групи пацієнтів*

*Діти.* Дані щодо фармакокінетики верапамілу у дітей обмежені. Після внутрішньовенного введення середній період напіввиведення верапамілу становив 9,17 години, середній кліренс – 30 л/год, тоді як у дорослих з масою тіла 70 кг він становив близько 70 л/год. Після перорального застосування препарату рівноважні концентрації у плазмі крові трохи менші у дітей порівняно з дорослими.

*Пацієнти літнього віку.* Вік може впливати на фармакокінетику верапамілу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Період напіввиведення може бути подовжений у пацієнтів літнього віку. Встановлено, що антигіпертензивний ефект верапамілу не залежить від віку.

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Порушення функції нирок не впливає на фармакокінетику верапамілу, що продемонстровано у ході порівняльних досліджень у пацієнтів з нирковою недостатністю термінальної стадії та осіб з нормальною функцією нирок. Верапаміл і норверапаміл не видаляються за допомогою гемодіалізу.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Біодоступність і період напіввиведення верапамілу збільшуються у пацієнтів з цирозом печінки. Однак кінетика верапамілу не змінюється у хворих із компенсованим порушенням функції печінки.

#### Трандолаприл

Трандолаприл належить до проліків та гідролізується за допомогою естераз до активного діацидного метаболіту – трандолаприлату – специфічного інгібітору АПФ. Стан рівноважних концентрацій трандолаприлату досягається приблизно через 4 доби регулярного застосування трандолаприлу як у здорових добровольців, так і у пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного віку, включаючи літніх пацієнтів.

#### Абсорбція

При пероральному застосуванні трандолаприл дуже швидко всмоктується. Час досягнення піка концентрації у плазмі крові становить приблизно 1 годину. Абсолютна біодоступність трандолаприлу – близько 10 %.

Час досягнення середніх значень пікової концентрації трандолаприлату у плазмі крові становить 3–8 годин. Після прийому дози трандолаприлу абсолютна біодоступність трандолаприлату становить 13 %. Їжа не впливає на  $C_{\max}$  і АUC трандолаприлату.

#### Розподіл

Зв'язування трандолаприлу з білками плазми крові становить приблизно 80 % та не залежить від концентрації. Об'єм розподілу трандолаприлу становить близько 18 літрів. Зв'язування трандолаприлату з білками плазми крові залежить від концентрації та варіює від 65 % при концентрації 1000 нг/мл до 94 % при 0,1 нг/мл, що свідчить про залежність насичення зв'язування зі збільшенням концентрації.

#### Виведення

У здорових добровольців трандолаприл швидко виводиться із плазми крові, середній період його напіввиведення становить менше 1 години. При багаторазовому прийомі трандолаприлу стан рівноважних концентрацій трандолаприлату досягається приблизно через 4 доби як у здорових добровольців, так і у молодих та літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією. У стані рівноважних концентрацій ефективний період напіввиведення трандолаприлату знаходиться у межах від 15 до 23 годин із залученням малої фракції введеного препарату, що, ймовірно, демонструє зв'язування з білками плазми та АПФ тканин.

Після перорального прийому радіоактивно міченого трандолаприлу у чоловіків 33 % радіоактивності виявляється у сечі та 66 % – у фекаліях. Близько 9-14 % застосованої дози трандолаприлу виводиться із сечею у вигляді трандолаприлату. Незначна кількість трандолаприлу виводиться із сечею у незміненому вигляді (< 0,5 %). Загальний плазмовий кліренс трандолаприлу і трандолаприлату після прийому 4-х доз по 2 мг становить близько 52 л/год та 7 л/год відповідно. Нирковий кліренс трандолаприлату варіює у межах 0,15-4 л/год залежно від дози.

#### *Особливі групи пацієнтів*

*Діти.* У пацієнтів віком до 18 років фармакокінетика не досліджувалася.

*Пацієнти літнього віку, різниця у статі.* Фармакокінетика трандолаприлу досліджувалася у літніх пацієнтів (> 65 років) та у пацієнтів різної статі. Плазмові концентрації трандолаприлу підвищуються у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією, але концентрації трандолаприлату та пригнічення активності АПФ у пацієнтів літнього віку та молодших пацієнтів з артеріальною гіпертензією не відрізняються. Фармакокінетика трандолаприлу і трандолаприлату та пригнічення активності АПФ не відрізняються у пацієнтів різної статі з артеріальною гіпертензією.

*Раса.* Різниця у фармакокінетиці у різних рас не досліджувалася.

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Порівняно з пацієнтами без порушення функції нирок у пацієнтів з кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв та у пацієнтів на гемодіалізі концентрація трандолаприлу і трандолаприлату у плазмі крові приблизно у 2 рази вища, а нирковий кліренс знижений приблизно на 85 %. При порушенні функції нирок рекомендується регулювання дози.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Концентрації трандолаприлу і трандолаприлату у плазмі крові хворих на цироз печінки легкого та помірного ступеня порівняно зі здоровими добровольцями були відповідно у 9 разів та у 2 рази вищими без впливу на пригнічення активності АПФ. Пацієнтам з печінковою недостатністю слід зменшити дозування.

## Клінічні характеристики.

### Показання.

Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск нормалізується за допомогою трандолаприлу та верапамілу окремо у таких самих дозах, або при неадекватному контролі артеріального тиску при застосуванні тільки одного з активних компонентів препарату.

### Протипоказання.

- Гіперчутливість до трандолаприлу або будь-якого іншого інгібітору АПФ та/або верапамілу, або будь-якої з допоміжних речовин.
- Застосування дітям та підліткам (< 18 років).
- Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з лікуванням інгібіторами АПФ, в анамнезі.
- Спадковий/ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Кардіогенний шок.
- Атріовентрикулярна блокада II або III ступеня без функціонуючого штучного водія ритму.
- Синдром слабкості синусового вузла у пацієнтів без функціонуючого штучного водія ритму.
- Серцева недостатність з фракцією викиду менше 35 % та/або тиском у легеневій артерії вище 20 мм рт. ст.
- Фібриляція/тріпотіння передсердь при наявності додаткових провідних шляхів (наприклад синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, синдром Лауна-Ганонга-Левіна). У таких пацієнтів при застосуванні верапамілу гідрохлориду є ризик розвитку шлуночкової тахіаритмії, включаючи шлуночкову фібриляцію.
  - Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
  - Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
  - Діаліз.
- Одночасне застосування засобів, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (при швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73<sup>м</sup>²).
- Цироз печінки з асцитом.
- Одночасне внутрішньовенне застосування блокаторів бета-адренорецепторів (за винятком проведення інтенсивної терапії).

### Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

#### Потенційні взаємодії в зв'язку з присутністю верапамілу у препараті Гарка®.

Дослідження метаболізму верапамілу гідрохлориду *in vitro* показали, що він метаболізується за допомогою цитохрому P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 та CYP2C18. Верапаміл проявляє себе як інгібітор ферментів CYP3A4 та P-глікопротеїну (P-gp). Повідомлялося про клінічно важливу взаємодію з інгібіторами CYP3A4, що спричиняла підвищення рівня верапамілу у плазмі крові, тоді як індуктори CYP3A4 спричиняли зниження рівня верапамілу у плазмі крові, тому необхідний моніторинг щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами.

**Празозин:** підвищення C<sub>max</sub> празозину (~40 %) без зміни періоду напіввиведення. Адитивний гіпотензивний ефект.

**Теразозин:** збільшення AUC (~24 %) і C<sub>max</sub> (~25 %) теразозину. Адитивний гіпотензивний ефект.

**Флекаїнід:** мінімальний вплив на плазмовий кліренс флекаїніду (≈10 %); відсутність впливу на плазмовий кліренс верапамілу (див. також «Особливості застосування» (протиаритмічні засоби, □-адреноблокатори)).

**Хінідин:** зниження кліренсу хінідину при пероральному застосуванні (~35 %). Можлива артеріальна гіпотензія. Можливий набряк легенів у пацієнтів із гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією.

Електрофізіологічні ефекти хінідину і верапамілу на атріовентрикулярну провідність вивчалися за участю 8 пацієнтів. Верапаміл суттєво перешкодив впливу хінідину на атріовентрикулярну провідність. Було повідомлення про підвищення рівнів хінідину на тлі терапії верапамілом.

*Теофілін:* зниження кліренсу при пероральному та системному застосуванні приблизно на 20 %, у курців – на 11 %.

*Карбамазепін:* збільшення AUC карбамазепіну (~46 %) у пацієнтів з парціальною епілепсією, що не піддаються лікуванню. Підвищення рівня карбамазепіну, що може викликати побічні ефекти карбамазепіну, такі як диплопія, головний біль, атаксія або запаморочення.

*Фенітоїн:* зниження плазмових концентрацій верапамілу.

*Іміпрамін:* збільшення AUC іміпраміну (~15 %) без впливу на рівень його активного метаболіту дезипраміну.

*Глібурид:* збільшення  $C_{max}$  (~28 %) і AUC (~26 %) глібуриду.

*Колхіцин:* збільшення AUC (приблизно у 2 рази) і  $C_{max}$  (приблизно у 1,3 рази) колхіцину. Дозу колхіцину потрібно зменшити (див. інструкцію для медичного застосування колхіцину).

#### *Протимікробні засоби*

*Кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин:* можливе підвищення рівня верапамілу.

*Рифампіцин:* зниження AUC верапамілу (~97 %),  $C_{max}$  (~94 %), біодоступності після перорального застосування (~92 %), може знизити гіпотензивний ефект.

*Доксорубіцин:* при одночасному застосуванні доксорубіцину та верапамілу підвищується AUC (104 %) та  $C_{max}$  (61 %) доксорубіцину у плазмі крові у хворих з дрібноклітинним раком легенів.

*Фенобарбітал:* підвищення кліренсу верапамілу при пероральному застосуванні (приблизно у 5 разів).

*Буспірон:* збільшення AUC та  $C_{max}$  буспірону приблизно у 3,4 рази.

*Мідазолам:* збільшення AUC мідазоламу приблизно у 3 рази та  $C_{max}$  – приблизно у 2 рази.

*Метопролол:* збільшення AUC (~32,5 %) і  $C_{max}$  (~41 %) метопрололу у пацієнтів зі стенокардією (див. також «Особливості застосування» (протиаритмічні засоби,  $\beta$ -адреноблокатори)).

*Пропранолол:* збільшення AUC (~65 %) і  $C_{max}$  (~94 %) пропранололу у пацієнтів зі стенокардією (див. також «Особливості застосування» (протиаритмічні засоби,  $\beta$ -адреноблокатори)).

*Дигітоксин:* зниження загального кліренсу дигітоксину (~27 %) та екстраренального кліренсу (~29 %).

*Дигоксин:* підвищення  $C_{max}$  (~44 %),  $C_{12h}$  (~53 %),  $C_{ss}$  (~44 %) і AUC (~50 %) дигоксину у здорових добровольців. Необхідно зменшити дозу дигоксину (див. також «Особливості застосування»).

*Циметидин:* збільшення AUC R-верапамілу (~25 %) та S-верапамілу (~40 %) з відповідним зниженням кліренсу R- та S-верапамілу.

*Циклоспорин:* збільшення AUC,  $C_{ss}$ ,  $C_{max}$  циклоспорину приблизно на 45 %.

*Еверолімус:* збільшення AUC (приблизно у 3,5 рази) і  $C_{max}$  (приблизно у 2,3 рази) еверолімусу, збільшення  $C_{trough}$  (приблизно у 2,3 рази) верапамілу. Може бути потрібним визначення концентрацій та корекція дози еверолімусу.

*Сиролімус:* збільшення AUC (приблизно у 2,2 рази) сиролімусу, збільшення AUC (приблизно у 1,5 рази) S-верапамілу. Може бути потрібним визначення концентрацій та корекція дози сиролімусу.

*Такролімус:* можливе підвищення рівнів цього препарату у плазмі крові

*Ліпідознижувальні засоби (інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни))*

*Аторвастатин:* можливе підвищення рівня аторвастатину. Аторвастатин збільшує AUC верапамілу приблизно на 43 %.

*Ловастатин:* можливе підвищення рівня ловастатину. Збільшення AUC (~63 %) і  $C_{max}$  (~32 %) верапамілу.

*Симвастатин:* збільшення AUC симвастатину приблизно у 2,6 рази,  $C_{max}$  симвастатину – у 4,6 рази. Були повідомлення, що одночасне застосування верапамілу та високих доз симвастатину підвищувало ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу.

Лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (такими як симвастатин, аторвастатин або ловастатин) пацієнтів, які приймають верапаміл, слід розпочинати з найменшої можливої дози та титрувати в бік її збільшення. Одночасне застосування верапамілу та високих доз симвастатину збільшувало ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу. Якщо лікування верапамілом призначено пацієнтам, які вже приймають інгібітор ГМГ-КоА-редуктази (симвастатин, аторвастатин або ловастатин), дозу статину слід зменшити та установити відповідно до концентрації холестерину в сироватці крові.

*Флувастатин, правастатин та розувастатин* не метаболізуються цитохромом CYP3A4 та мають меншу ймовірність взаємодії з верапамілом.

*Алмотриптан:* збільшення AUC (~20 %) та  $C_{max}$  (~24 %) алмотриптану.

*Сульфінпіразон*: збільшення кліренсу верапамілу при пероральному застосуванні приблизно у 3 рази, зменшення біодоступності приблизно на 60 %. Може спостерігатися зниження гіпотензивного ефекту *Грейпфрутовий сік*: збільшення AUC R- (~49 %) та S-верапамілу (~37 %), збільшення C<sub>max</sub> R- (~75 %) та S-верапамілу (~51 %) без впливу на період напіввиведення та нирковий кліренс. Не слід вживати грейпфрутовий сік разом з препаратом Тарка®.

*Трава звіробою*: зменшення AUC R- (~78 %) та S-верапамілу (~80 %) з відповідним зниженням C<sub>max</sub>. *Антигіпертензивні лікарські засоби, діуретики, вазодилататори* посилюють гіпотензивний ефект препарату.

*Противірусні (ВІЛ) засоби*: через здатність деяких противірусних (ВІЛ) засобів, таких як ритонавір, пригнічувати метаболізм плазмові концентрації верапамілу можуть підвищуватися. Необхідно проявляти обережність або знизити дозу верапамілу.

*Літій*: повідомлялося про підвищену нейротоксичність літію при одночасному застосуванні верапамілу гідрохлориду та літію без або з підвищенням рівнів літію у плазмі крові. Однак у пацієнтів, які постійно приймали однакою дозу літію перорально, додавання верапамілу гідрохлориду призводило до зниження рівнів літію у плазмі крові. Пацієнти, що отримують обидва лікарські засоби, повинні перебувати під ретельним наглядом.

*Внутрішньовенні бета-блокатори*: внутрішньовенні бета-блокатори не слід призначати під час лікування препаратом Тарка® (див. «Протипоказання»). Поєднання верапамілу з бета-блокаторами може спровокувати серйозне порушення атріовентрикулярної провідності, яке в деяких випадках може призвести до тяжкої брадикардії: може також виникнути серйозне пригнічення серцевої діяльності.

*Нейром'язові блокатори*: можливе посилення ефектів нейром'язових блокаторів. Клінічні дані та дослідження на тваринах свідчать, що верапамілу гідрохлорид може потенціювати активність нейром'язових блокаторів (курареподібних та деполаризуючих).

*Ацетилсаліцилова кислота*: одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти з верапамілом може збільшувати профіль побічних ефектів ацетилсаліцилової кислоти (підвищений ризик виникнення кровотечі).

*Алкоголь*: підвищення плазмових рівнів етанолу. Етанол підвищує ризик артеріальної гіпотензії.

*Дизопірамід фосфат*: дані про можливу взаємодію між верапамілом та дизопірамідом фосфатом відсутні. Тому дизопірамід не слід застосовувати за 48 годин до або упродовж 24 годин після застосування верапамілу.

Потенційні взаємодії в зв'язку з присутністю трандолаприлу у препараті Тарка®

*Терапія діуретиками*: комбінація з діуретиками або з іншими антигіпертензивними засобами може посилювати антигіпертензивний ефект трандолаприлу. У хворих, які отримують діуретики, особливо при порушенні водно-сольового балансу, на початку лікування інгібіторами АПФ може надмірно знизитися артеріальний тиск (див. розділ «Особливості застосування»). Ймовірність посилення гіпотензивних ефектів препаратом Тарка® може бути мінімізована шляхом припинення прийому діуретиків перед початком терапії препаратом Тарка®. Якщо припинення терапії діуретиками не є можливим, початкову дозу препарату Тарка® потрібно зменшити.

*Калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, амілорид, тріамтерен) або харчові добавки з калієм* можуть збільшити ризик виникнення гіперкаліємії, особливо при нирковій недостатності. Трандолаприл може послаблювати втрату калію, спричинену тіазидними діуретиками.

*Поєднання з блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) або аліскіреном*: дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ з БРА або аліскіреном асоціюється з підвищеною частотою виникнення побічних ефектів, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням одного засобу, діючого на РААС (див. «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).

*Протидіабетичні засоби*: як і у разі застосування інших інгібіторів АПФ, одночасне застосування протидіабетичних засобів (інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів) може призвести до посилення утилізації глюкози в крові з підвищеним ризиком виникнення гіпоглікемії.

*Літій*: трандолаприл може затримувати виведення літію із організму. Слід часто контролювати плазмові концентрації літію.

*Препарати золота:* рідко повідомлялося про нітритодні реакції (симптоми, що включають приплив крові до обличчя, нудоту, блювання та артеріальну гіпотензію) у пацієнтів, що проходили лікування ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалатом) одночасно з інгібітором АПФ, включаючи препарат Тарка®.

*Гемодіаліз:* повідомлялося про анафілактоїдні реакції на поліакрилонітрильні мембрани з високою щільністю потоку, що використовувалися для гемодіалізу, у пацієнтів, яким застосовували інгібітори АПФ. Як і з іншими антигіпертензивними засобами цього хімічного класу, застосування інгібіторів АПФ потрібно уникати пацієнтам, які знаходяться на нирковому діалізі.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ):* як і у разі усіх антигіпертензивних засобів, застосування НПЗЗ (включаючи ацетилсаліцилову кислоту у підвищених дозах як протизапальний засіб, наприклад, для послаблення болю) може спричинити послаблення гіпотензивного ефекту трандолаприлу. При додаванні або відміні НПЗЗ необхідно посилити контроль артеріального тиску у пацієнтів, які приймають трандолаприл. Крім того, описано, що НПЗЗ та інгібітори АПФ виявляють адитивний ефект щодо збільшення калію у сироватці крові та зниження ниркової функції. Зазвичай ці ефекти є оборотними і спостерігаються, як правило, у пацієнтів із порушеною функцією нирок.

Необхідно уникати застосування НПЗЗ, включаючи ацетилсаліцилову кислоту (крім випадків, коли вона застосовується у низьких дозах як антиагрегант), разом з інгібіторами АПФ пацієнтам із серцевою недостатністю.

*Інгаляційні анестетики:* інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивний ефект деяких інгаляційних анестетиків.

*Алопуринол, цитостатики або імунодепресанти, системні кортикостероїди або прокаїнамід* можуть підвищити ризик розвитку лейкопенії при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ.

*Антациди* можуть знижувати біодоступність інгібіторів АПФ.

*Симптоміметики* можуть знижувати антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів.

*Нейролептики, трициклічні антидепресанти:* як і у разі усіх антигіпертензивних засобів, існує підвищений ризик розвитку ортостатичної гіпотензії при поєднанні препарату з нейролептиками або трициклічними антидепресантами.

### **Особливості застосування.**

*Застереження в зв'язку з присутністю трандолаприлу у препараті Тарка®*

#### Ангіоневротичний набряк

Трандолаприл може спричинити ангіоневротичний набряк, включаючи набряк обличчя, кінцівок, язика, голосової щілини та/або гортані. У пацієнтів негроїдної раси повідомлялося про підвищену частоту розвитку ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ порівняно з європейцями. Також повідомлялося про інтестинальний набряк у пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ. Можливість розвитку цієї реакції слід враховувати у пацієнтів із проявами болю в животі (з або без нудоти чи блювання).

Пацієнти, у яких виникає ангіоневротичний набряк, повинні негайно припинити терапію та перебувати під спостереженням до зникнення набряку. Ангіоневротичний набряк обличчя, як правило, проходить самостійно. Набряк, що поширюється не лише на обличчя, але й на голосову щілину, може бути небезпечним для життя через ризик виникнення обструкції дихальних шляхів. Ангіоневротичний набряк язика, голосової щілини або гортані вимагає негайного підшкірного введення 0,3–0,5 мл розчину адреналіну (1:1000) разом із проведенням інших терапевтичних заходів за необхідності.

#### Пацієнти з реноваскулярною гіпертензією

Інгібітори АПФ можуть використовуватися доти, поки не буде проведено радикальне лікування реноваскулярної гіпертензії, або у випадку, коли така процедура не може застосовуватися. При прийомі інгібіторів АПФ пацієнтами з одностороннім або двостороннім стенозом ниркової артерії підвищується ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Діуретики можуть ще більше підвищити цей ризик. Порушення функції нирок може виникнути у вигляді лише невеликої зміни рівня креатиніну в сироватці крові, навіть у пацієнтів з одностороннім стенозом ниркової артерії. У таких пацієнтів лікування необхідно починати в лікарні під пильним медичним спостереженням, із застосуванням малих доз та ретельним підбором дози. Застосування діуретиків необхідно припинити, та в



перші тижні лікування потрібно здійснювати моніторинг функції нирок і контроль рівня калію в сироватці крові.

### Порушення функції нирок

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну менш ніж 30 мл/хв може бути необхідним зменшення дози трандолаприлу. Обстеження пацієнтів з артеріальною гіпертензією завжди має включати оцінку функції нирок.

У пацієнтів з нирковою недостатністю, хронічною серцевою недостатністю або двобічним стенозом ниркової артерії, або одnobічним стенозом ниркової артерії з однією функціонуючою ниркою (наприклад у хворих з трансплантованою ниркою) існує ризик погіршення функції нирок. У деяких пацієнтів без видимих захворювань нирок при одночасному застосуванні трандолаприлу з діуретиками може підвищитися рівень азоту сечовини крові та креатиніну сироватки крові.

### Протеїнурія

Протеїнурія може виникати зокрема у пацієнтів з існуючим порушенням функції нирок або при застосуванні відносно високих доз інгібіторів АПФ.

### Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують докази, що одночасне застосування інгібіторів АПФ з блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) або аліскіреном підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування цих лікарських засобів не рекомендується (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакодинаміка»). Якщо потреба у терапії подвійною блокадою є абсолютно необхідною, її слід застосовувати лише під ретельним наглядом спеціаліста та частим моніторингом функції нирок, рівнів електролітів та кров'яного тиску.

Інгібітори АПФ та БРА не повинні застосовуватися одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

### Гіперкаліємія

Застосування препарату може призвести до гіперкаліємії у пацієнтів із артеріальною гіпертензією, особливо у тих, хто має порушення функції нирок. Факторами ризику розвитку гіперкаліємії є ниркова недостатність, одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, засобів для лікування гіпокаліємії, цукровий діабет і /або дисфункція лівого шлуночка після інфаркту міокарда.

### Кашель

Під час лікування інгібіторами АПФ може виникнути сухий непродуктивний кашель, який зникає після припинення прийому препарату.

### Вагітність

Прийом інгібіторів АПФ не можна починати під час вагітності. Пацієнткам, які планують вагітність, потрібно замінити цю терапію альтернативним антигіпертензивним лікуванням, яке має встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. У разі діагностування вагітності лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити, і, при необхідності, розпочати альтернативну терапію (див. «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### Лактація

Трандолаприл/верапаміл не рекомендовано застосовувати жінкам, які годують груддю (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### Симптоматична артеріальна гіпотензія

Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігалася у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією після застосування початкової дози трандолаприлу або її підвищення. Ризик розвитку цього стану збільшується при порушенні водно-сольового балансу внаслідок прийому діуретиків, дотримання безсольової дієти, діалізу, дегідратації, діареї або блювання. Таким хворим перед початком лікування слід припинити застосування діуретиків та відновити об'єм циркулюючої крові (ОЦК) та рівень солей. Якщо припинення терапії діуретиками не є можливим, початкову дозу препарату Тарка® потрібно зменшити.

### Агранулоцитоз/пригнічення діяльності кісткового мозку

У пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, спостерігалися агранулоцитоз та пригнічення діяльності кісткового мозку. Вважається, що ризик розвитку нейтропенії пов'язаний із дозою та видом прийнятого препарату і залежить від клінічного стану пацієнта. Ці реакції частіше можуть виникати у пацієнтів із нирковою недостатністю, особливо при колагенових судинних захворюваннях. У зв'язку з цим слід проводити регулярний моніторинг кількості лейкоцитів та рівнів білка у сечі у пацієнтів з колагеновими

судинними захворюваннями (наприклад еритематозний вовчак, склеродермія), особливо якщо вони асоційовані з порушенням функції нирок та супутньою терапією, зокрема кортикостероїдами та антиметаболітами. Ці явища є оборотними після припинення прийому інгібітора АПФ.

#### Аортальний стеноз/обструкція кровотоку

Трандолаприл не слід застосовувати при аортальному стенозі або обструктивних порушеннях кровообігу.

#### Порушення функції печінки

Оскільки трандолаприл метаболізується до свого активного метаболіту у печінці, особливої уваги та ретельного моніторингу потребують пацієнти з порушенням функції печінки.

#### Хірургічне втручання/анестезія

У пацієнтів при хірургічному втручанні або протягом загальної анестезії засобами, що спричиняють артеріальну гіпотензію, трандолаприл може блокувати утворення ангіотензину II у відповідь на компенсаторне підвищення реніну.

#### Десенсибілізація

Анафілактоїдні реакції (у деяких випадках небезпечні для життя) можуть виникати при застосуванні інгібіторів АПФ та супутній десенсибілізації до отрут тваринного походження.

#### ЛПНЩ-аферез

Життєво небезпечні анафілактоїдні реакції відзначалися у пацієнтів, які проходили ЛПНЩ-аферез та одночасно застосовували інгібітори АПФ.

*Застереження в зв'язку з присутністю верапамілу у препараті Тарка®*

#### Гострий інфаркт міокарда

Через вміст верапамілу у препараті слід застосовувати його з обережністю пацієнтам з гострим інфарктом міокарда, ускладненим брадикардією, вираженою артеріальною гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка.

#### Серцева блокада/AV-блокада I ступеня/брадикардія/асистолія

Верапамілу гідрохлорид впливає на атріовентрикулярний та синоатріальний вузли та пролонгує час атріовентрикулярної провідності. Застосовувати з обережністю, через те що розвиток атріовентрикулярної блокади II або III ступеня (що є протипоказанням) або однопучкової, двопучкової або трипучкової блокади ніжки Гіса потребують відміни наступних доз верапамілу гідрохлориду, а також призначення відповідної терапії в разі потреби.

Верапамілу гідрохлорид впливає на атріовентрикулярний та синоатріальний вузли та дуже рідко може спровокувати виникнення атріовентрикулярної блокади II або III ступеня, брадикардію та надзвичайно рідко – асистолію. Більш вірогідно, що такі симптоми будуть спостерігатися у пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла (синоатріальна вузлова хвороба), який частіше зустрічається у пацієнтів літнього віку.

Асистолія у пацієнтів, які не мають синдрому слабкості синусового вузла, зазвичай короткотривала (кілька секунд або менше), зі спонтанним поверненням до атріовентрикулярного або нормального синусового ритму. Якщо це явище не швидкоплинне, слід негайно розпочати відповідну терапію (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Протиаритмічні засоби, $\beta$ -адреноблокатори

Взаємне посилення кардіоваскулярної дії (підвищення ступеня атріовентрикулярної блокади, значне зниження частоти серцевих скорочень, поява серцевої недостатності, значне зниження артеріального тиску). Асимптоматична брадикардія (36 уд/хв) з блукаючим водієм ритму передсердя спостерігалася у пацієнтів, які отримували супутню терапію очними краплями з тимололом ( $\beta$ -адреноблокатор) на тлі перорального застосування верапамілу гідрохлориду.

#### Дигоксин

При одночасному застосуванні верапамілу з дигоксином слід зменшити дозу дигоксину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Серцева недостатність

Через вміст верапамілу у препараті перед початком лікування препаратом Тарка® необхідно компенсувати серцеву недостатність у пацієнтів із фракцією викиду більше ніж 35 % та адекватно контролювати протягом усього періоду лікування.

#### Артеріальна гіпотензія

У деяких хворих, які отримують діуретики, зокрема якщо це лікування розпочалося недавно, на початку прийому трандолаприлу може надмірно знизитися артеріальний тиск.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)– див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

#### Захворювання, при яких уражується нейром'язова передача

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеною нейром'язовою передачею (міастенія gravis, синдром Ламберта-Ітона, прогресуюча м'язова дистрофія Дюшена).

#### Гіпертрофічна кардіоміопатія

У 120 пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією (більшість з яких були резистентними або інтолерантними до пропранололу), які отримували терапію верапамілом у дозах до 720 мг/добу, були відмічені серйозні побічні ефекти. У 3-х пацієнтів констатовано летальний наслідок через набряк легенів; у них спостерігалася тяжка обструкція лівого шлуночка. У восьми інших пацієнтів був набряк легенів та/або тяжка артеріальна гіпотензія; у більшості цих пацієнтів спостерігався аномально високий (більше 20 мм рт. ст.) тиск заклинення в легеневих капілярах та виражена обструкція лівого шлуночка. У 11 % пацієнтів спостерігалася синусова брадикардія, у 4 % – АВ-блокада II ступеня та у 2 % – зупинка синусового вузла. Необхідно враховувати, що ця група пацієнтів мала серйозне захворювання з високим коефіцієнтом смертності. Більшість побічних ефектів зникали після зниження дози, та лише у рідких випадках застосування верапамілу потрібно було відмінити.

#### Інше

##### *Ниркова недостатність*

Хоча дані підтверджених порівняльних досліджень показали, що ниркова недостатність не впливає на фармакокінетику верапамілу у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, було кілька повідомлень, які свідчать про те, що верапаміл пацієнтам із нирковою недостатністю слід застосовувати з обережністю та під ретельним наглядом. Верапаміл не виводиться за допомогою гемодіалізу.

##### *Печінкова недостатність*

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із тяжким ступенем печінкової недостатності

##### *Лактоза*

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози (1 таблетка 2 мг/180 мг містить до 108,625 мг лактози, 1 таблетка 4 мг/240 мг містить до 110,37 мг лактози у формі лактози моногідрату).

##### *Натрій*

Цей лікарський засіб містить 1,12 ммоль (або 25,71 мг) натрію в одній дозі (таблетки 2 мг/180 мг) або 1,49 ммоль (або 34,3 мг) натрію в одній дозі (таблетки 4 мг/240 мг). Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Препарат не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних. Пацієнткам, які планують вагітність, необхідно змінити даний препарат на інший антигіпертензивний лікарський засіб, що має встановлений профіль безпеки при застосуванні у період вагітності (див. «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Безпечне застосування препарату у період вагітності не підтвержене, однак були випадкові повідомлення про неонатальну гіпоплазію легень, затримку внутрішньоутробного розвитку плода, незарощену артеріальну протоку та гіпоплазію черепа як наслідок дії інгібіторів АПФ на плід.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності, спричиненої впливом інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності, не були переконливими; однак незначне підвищення ризику не може виключатися.

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ під час II та III триместру вагітності може призвести до фетотоксичності у людини (погіршення функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). При виявленні

застосування трандолаприлу у II триместрі вагітності слід провести ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа. Немовлят, чий матері застосовували інгібітори АПФ, необхідно ретельно оглянути щодо виявлення артеріальної гіпотензії.

Верапаміл може пригнічувати скоротливу діяльність при його застосуванні наприкінці терміну вагітності. Крім того, виходячи з його фармакологічних властивостей, не можна виключати появу брадикардії та артеріальної гіпотензії у плода.

*Годування груддю.* Верапамілу гідрохлорид у малих кількостях проникає у грудне молоко людини.

Інформації про застосування трандолаприлу у період годування груддю немає.

У період годування груддю застосування препарату не рекомендовано, та більш прийнятне застосування лікарських засобів з краще встановленими профілями безпеки, особливо під час догляду за новонародженими або недоношеними немовлятами.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами може бути погіршена, особливо на початку лікування. Слід враховувати можливість розвитку таких небажаних ефектів, як запаморочення та втомлюваність. Препарат може підвищувати рівень алкоголю у крові та уповільнювати його елімінацію, тому ефекти алкоголю можуть посилюватися.

### **Спосіб застосування та дози.**

Дорослим застосовують 1 таблетку 1 раз на добу, вранці, незалежно від прийому їжі. Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи та запиваючи водою.

*Пацієнти літнього віку.* У деяких пацієнтів літнього віку може спостерігатися більш виражений ефект зниження артеріального тиску через вищу системну біодоступність порівняно з молодшими пацієнтами із артеріальною гіпертензією.

### *Діти.*

Препарат не застосовувати дітям та підліткам (< 18 років) через відсутність клінічних досліджень у цій віковій групі.

### **Передозування.**

Найвища доза під час клінічних досліджень становила 16 мг трандолаприлу, що не призводило до появи ознак чи симптомів непереносимості.

При передозуванні препарату можуть виникнути такі ознаки та симптоми, зумовлені *верапамілом*: виражена артеріальна гіпотензія, брадикардія, порушення серцевої провідності (наприклад атріовентрикулярний ритм із атріовентрикулярною дисоціацією та затріовентрикулярною блокадою високого ступеня, включаючи асистолію) та негативна інотропна дія (наприклад серцева недостатність). Внаслідок передозування було зафіксовано летальні випадки. Про передозування можуть свідчити інші симптоми на тлі гіпоперфузії, наприклад метаболічний ацидоз, гіперглікемія, гіперкаліємія, ниркова дисфункція та судоми.

При передозуванні препарату можуть виникнути такі ознаки та симптоми, зумовлені *трандолаприлом*: тяжка артеріальна гіпотензія, шок, ступор, брадикардія, електролітні порушення, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, відчуття серцебиття, запаморочення, тривожність і кашель.

*Лікування.* Після передозування таблетками трандолаприлу/верапамілу необхідно провести повне промивання кишечника. Подальшому всмоктуванню верапамілу в шлунково-кишковому тракті необхідно запобігти шляхом промивання шлунка, прийому абсорбенту (активованого вугілля) та проносного. Крім загальних заходів (підтримання адекватного об'єму циркулюючої крові із застосуванням плазми або плазмозамінників), спрямованих на усунення тяжкої гіпотензії (наприклад шоку), також можна застосувати інотропну підтримку за допомогою допаміну, добутаміну або ізопреналіну.

Лікування передозування має бути підтримуючим. Лікування передозування *верапамілу гідрохлоридом* включає парентеральне введення препаратів кальцію, бета-адренергічну стимуляцію та промивання шлунково-кишкового тракту. Через можливу відстрочену абсорбцію верапамілу внаслідок уповільненого вивільнення пацієнти можуть потребувати медичного спостереження та госпіталізації на період до 48 годин. Верапамілу гідрохлорид не виводиться за допомогою гемодіалізу.

При передозуванні *трандолаприлом* рекомендована внутрішньовенна інфузія фізіологічного розчину. Якщо

виникає гіпотензія, пацієнту необхідно прийняти протишокове положення. За можливості також можна розглянути застосування інфузії ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо прийом відбувся нещодавно, потрібно вжити заходів щодо видалення трандолаприлу (наприклад блювання, промивання шлунка, прийом абсорбентів і сульфату натрію). Невідомо, чи можливо вивести трандолаприл (або його активний метаболіт, трандолаприлат) за допомогою гемодіалізу. При брадикардії, стійкій до медикаментозної терапії, показано використання кардіостимулятора. Необхідно проводити частий контроль основних життєвих показників, електролітів сироватки крові та концентрацій креатиніну.

### **Побічні реакції.**

Нижче наведені побічні реакції, про які повідомлялося під час проведення клінічних досліджень, з постмаркетингового застосування або IV фази клінічних досліджень. Для кожної системи органів побічні реакції класифікуються за частотою наступним чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), поодинокі ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), рідкісні ( $< 1/10000$ ) невідомо (частоту не можна встановити з наявних даних).

*Інфекції та інвазії:* поодинокі – простий герпес; рідкісні – бронхіт; невідомо – інфекція верхніх дихальних шляхів, фарингіт, синусит\*, риніт\*, глосит\*, інфекція сечовивідних шляхів.

*З боку крові та лімфатичної системи:* рідкісні – лейкопенія, панцитопенія, тромбоцитопенія; невідомо – агранулоцитоз, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, гемолітична анемія\*.

*З боку імунної системи:* нечасто – гіперчутливість.

*З боку метаболізму і харчування:* нечасто – гіперліпідемія; поодинокі – анорексія; невідомо – підвищення апетиту, гіперкаліємія, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпонатріємія, гіперурикемія, подагра, ферментні порушення.

*З боку психіки:* рідкісні – агресивність, тривожність, депресія, дратівливість, невідомо – безсоння, порушення сну\*, галюцинації, зниження лібідо, сплутаність свідомості\*.

*З боку нервової системи:* часто – головний біль, запаморочення; нечасто – тремор, сонливість; поодинокі – синкопе; рідкісні – крововилив у мозок, порушення рівноваги, парестезія, гіперестезія, втрата свідомості, зміна смаку; невідомо – транзиторні ішемічні атаки\*, інсульт, міоклонія, мігрень, екстрапірамідні розлади, параліч (тетрапарез).

*З боку органів зору:* рідкісні – порушення/нечіткість зору; невідомо – блефарит, кон'юнктивальний набряк, розлади органів зору.

*З боку органів слуху та лабіринту:* часто – вертиго; невідомо – дзвін у вухах.

*З боку серця:* часто – АВ-блокада I ступеня; нечасто – серцебиття; рідкісні – стенокардія, фібриляція передсердь, брадикардія, зупинка серця, серцева недостатність, тахікардія; невідомо – інфаркт міокарда, AV-блокада II або III ступеня, синусова брадикардія, зупинка синусового вузла, асистолія, аритмія, шлуночкова тахікардія, ішемія міокарда, відхилення на електрокардіограмі.

*З боку судин:* часто – гіпотензія, ортостатична гіпотензія, шок, гіперемія, припливи; рідкісні – коливання артеріального тиску; невідомо – гіпертензія, ангіопатія, периферичні судинні розлади, варикозні вени, симптоматична або тяжка артеріальна гіпотензія.

*Респіраторні розлади, порушення з боку органів грудної клітки та середостіння* часто – кашель; рідкісні – астма, диспное, застійні явища у синусах; невідомо – бронхоспазм, запалення верхніх дихальних шляхів, застійні явища у верхніх дихальних шляхах, продуктивний кашель, запалення глотки, орофарингеальний біль, носова кровотеча, розлади дихання.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – запори; нечасто – біль у животі, діарея, шлунково-кишкові розлади, нудота; рідкісні – сухість у роті/горлі, панкреатит, блювання; невідомо – дискомфорт у животі, диспепсія, гастрит, метеоризм, гіперплазія ясен, гематемезис, кишкова непрохідність, інтестинальний набряк\*.

*З боку гепатобіліарної системи:* нечасто – зміни показників функціональних тестів печінки; поодинокі – гіпербілірубінемія; рідкісні – холестаза, гепатит, жовтяниця; невідомо – холестатична жовтяниця\*.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини* нечасто – набряк обличчя, свербіж, висипання, посилене потовиділення; поодинокі – алопеція, неспецифічні шкірні розлади; рідкісні – ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, дерматит, псоріаз, кропив'янка; невідомо – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, екзема, акне, сухість шкіри

*З боку кістково-м'язової системи:* рідкісні – артралгія, міалгія м'язова слабкість невідомо – біль у спині, біль у кінцівках, біль у кістках, остеоартрим'язовий спазм.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* нечасто – поліурія; поодинокі – азотемія; рідкісні – гостра ниркова недостатність\*; невідомо – полакіурія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* рідкісні – гінекомастія, еректильна дисфункція; невідомо – галакторея.

*Загальні розлади:* нечасто – біль у грудній клітці; рідкісні – втомлюваність, астения, набряк, периферичний набряк; невідомо – гіпертермія, погане самопочуття, нездужання.

*Лабораторні показники:* рідкісні – підвищення рівня лужної фосфатази, калію, трансаміназ, лактатдегідрогенази, ліпази, імуноглобуліну,  $\gamma$ -глутамілтрансферази; невідомо – підвищення вмісту сечовини, креатиніну, пролактину у плазмі крові.

\* Побічні реакції, характерні для класу інгібіторів АПФ.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.** 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Аббві Дойчланд ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності** Кнольштрассе, 67061 Людвігсхафен, Німеччина/Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany.

Повідомити про небажане явище при застосуванні препарату або про скаргу на якість препарату Ви можете за телефоном +380 44 498 6080 (цілодобово).