МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001791- 270818
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тарка®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Тарка®

Международное непатентованное наименование или группировочное наименование:
Верапамил + Трандолаприл

Лекарственная форма
Таблетки с модифицированным высвобождением покрытые пленочной оболочкой

Состав
Активные вещества: верапамила гидрохлорид – 240 мг, трандолаприл – 4 мг;
Вспомогательные вещества:
Слой трандолаприла: крахмал кукурузный – 74,30 мг, лактозы моногидрат – 110,37 мг, повидон-К25 – 5,33 мг, гипромеллоза 6 мПа·с (тип 2910) – 4,00 мг, натрия стеарилфумарат – 2,00 мг.
Слой верапамила гидрохлорида: целлюлоза микрокристаллическая – 78,80 мг, натрия алгинат – 320,00 мг, повидон-К30 – 48,00 мг, магния стеарат – 3,20 мг, вода – 30,00 мг.
Пленочное покрытие (Опадрай светло-коричневый): гипромеллоза 6 мПа·с (тип 2910) – 58,044 %, гипромеллоза 15 мПа·с (Тип 2910) – 5,760 %, гипролоза 7 мПа·с – 5,760 %, макрогол 400 – 9,000 %, макрогол 6000 – 1,610 %, тальк – 4,100 %, кремния диоксид коллоидный – 0,150 %, докузат натрия – 0,150 %, титана диоксид (Е171) – 10,285 %, краситель железа оксид красный (Е172) – 4,799 %, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0,326 %, краситель железа оксид черный (Е172) – 0,016 %.

Описание
Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красно-коричневого цвета с гравировкой «Δ244» на одной стороне.
Вид на поперечном разрезе: от белого с желтоватым или сероватым оттенком до коричневатого цвета ядро верапамила, белый слой трандолаприла.

Фармакотерапевтическая группа
Гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК) + ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)).
Код АТХ: С09ВВ10.

Фармакологические свойства
Тарка® – комбинированный препарат, в состав которого входят верапамил пролонгированного действия и трандолаприл.

Трандолаприл представляет собой этиловый эфир (пролекарство) несульфгидрильного ингибитора АПФ трандолаприлата.
Верапамил – БМКК.

Фармакодинамика

Трандолаприл

Трандолаприл подавляет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) плазмы крови. Ренин - это фермент, который синтезируется почками и поступает в кровоток, где вызывает превращение ангиотензиногена в ангиотензин I (малоактивный декапептид). Последний превращается под действием АПФ (пептидилдипептидазы) в ангиотензин II - мощный вазоконстриктор, вызывающий сужение артерий и повышение артериального давления (АД), а также стимулирующий секрецию альдостерона надпочечниками.

Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, которое сопровождается уменьшением вазопрессорной активности и секреции альдостерона. Хотя выработка альдостерона уменьшается незначительно, тем не менее, может наблюдаться небольшое повышение содержания калия в сыворотке крови в сочетании с потерей натрия и воды.

Снижение концентрации ангиотензина II по механизму обратной связи приводит к повышению активности ренина в плазме крови. Другой функцией АПФ является разрушение кининов (брадикинина), обладающих мощным сосудорасширяющим действием, до неактивных метаболитов. В связи с этим подавление АПФ приводит к повышению циркулирующих и тканевых концентраций калликреин-кининовой системы, что способствует расширению сосудов за счет активации системы простагландинов. Этот механизм, возможно, частично определяет антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и является причиной развития некоторых побочных эффектов.

У пациентов с артериальной гипертензией применение ингибиторов АПФ приводит к сопоставимому снижению АД в положении «лежа» и «стоя» без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) снижается, сердечный выброс не меняется или увеличивается, почечный кровоток увеличивается, а скорость клубочковой фильтрации обычно не меняется. Резкое прекращение терапии не сопровождалось быстрым повышением АД. Антигипертензивное действие трандолаприла проявляется через 1 ч после приема внутрь и сохраняется в течение, по крайней мере, 24 ч. В некоторых случаях оптимального контроля АД удается добиться только через несколько недель после начала лечения. При длительной терапии антигипертензивное действие сохраняется. Трандолаприл не ухудшает суточный профиль АД.

Верапамил

Верапамил ингибирует ток ионов кальция через «медленные» кальциевые каналы мембран гладкомышечных клеток сосудов, проводящих и сократительных кардиомиоцитов. Верапамил вызывает снижение АД как в покое, так и при физической нагрузке за счет расширения периферических артериол. В результате снижения ОПСС (постнагрузки) уменьшается потребность миокарда в кислороде и потребление энергии. Верапамил снижает сократимость миокарда. Отрицательный инотропный эффект препарата может компенсироваться уменьшением ОПСС. Сердечный индекс не снижается, за исключением пациентов с дисфункцией левого желудочка.

Верапамил не влияет на симпатическую регуляцию сердечной деятельности, так как не блокирует бета-адренорецепторы. Бронхиальная астма и бронхоспастические состояния не являются противопоказанием к назначению верапамила.

Клиническая эффективность и безопасность

Препарат Тарка®

В исследованиях на здоровых добровольцах, а также животных, не было выявлено

взаимодействия между верапамилом и трандолаприлом на уровне фармакокинетических параметров или РААС. Следовательно, синергизм двух лекарственных средств отражает их взаимодополняющие фармакодинамические эффекты. В клинических исследованиях препарат Тарка® снижал АД в большей степени, чем оба препарата в отдельности.

Фармакокинетика

Препарат Тарка®

Сведений о фармакокинетическом взаимодействии верапамила и трандолаприла или трандолаприлата нет, поэтому фармакокинетика двух препаратов при совместном применении не отличается от таковой при их назначении по отдельности.

Трандолаприл

Трандолаприл является пролекарством и гидролизуется до активного диацидного метаболита трандолаприлата.

Всасывание

Трандолаприл быстро всасывается после приема внутрь. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) трандолаприла в плазме крови - около 1 ч. Абсолютная биодоступность трандолаприла - около 10 %.

Среднее TC_{max} трандолаприлата в плазме крови составляет 3-8 ч. Абсолютная биодоступность трандолаприлата при приеме трандолаприла составляет около 13 %. C_{max} и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») не зависят от времени приема пищи.

Распределение

Связь трандолаприла с белками плазмы крови - около 80 % и не зависит от концентрации. Объем распределения трандолаприла (V_d) составляет около 18 л. Связь с белками крови зависит от концентрации и варьирует от 65 % (при концентрации 1000 нг/мл) до 94 % (при концентрации 0,1 нг/мл), что указывает на лучшее качество связывания при увеличении концентрации.

Метаболизм

В плазме крови трандолаприл подвергается гидролизу ферментами до образования активного диацидного метаболита трандолаприлата.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) - менее 1 ч. При многократном приеме трандолаприла равновесная концентрация трандолаприлата достигается примерно через четыре дня как у здоровых добровольцев, так и у молодых или пожилых пациентов с артериальной гипертензией. В равновесном состоянии эффективный $T_{1/2}$ трандолаприлата вместе с небольшой фракцией принятого препарата варьирует между 15 ч и 23 ч, что, вероятно, отражает связывание с плазменным и тканевым АПФ. После приема меченного трандолаприла внутрь 33 % препарата выводилось почками и 66 % через кишечник. Около 9-14 % дозы трандолаприла выводится в виде трандолаприлата почками. В незначительном количестве выводится в неизмененном виде через почки (менее 0,5 %). Общий плазменный клиренс трандолаприла и трандолаприлата после внутривенного применения примерно 2 мг препарата составляет приблизительно 52 л/ч и 7 л/ч соответственно. Почечный клиренс трандолаприлата варьирует от 0,15 до 4 л/ч в зависимости от дозы.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика трандолаприла не изучалась у детей до 18 лет.

Пожилые пациенты и различия по половому признаку

Фармакокинетические свойства трандолаприла были изучены у пожилых пациентов (старше 65 лет) и пациентов обоих полов. Концентрация трандолаприла в плазме крови увеличивается у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Однако плазменная концентрация трандолаприлата и его АПФ-ингибирующая активность у пациентов с

артериальной гипертензией пожилого возраста и молодых пациентов одинаковые.
Фармакокинетика трандолаприла и трандолаприлата, а также АПФ-ингибирующая активность у пожилых пациентов обоих полов одинаковые.

Расовая принадлежность

Фармакокинетика у представителей разных рас не изучалась.

Почечная недостаточность

По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов, находящихся на гемодиализе и с клиренсом креатинина (КК) менее 30 мл/мин, плазменная концентрация трандолаприла и трандолаприлата примерно в 2 раза выше, а почечный клиренс снижен приблизительно на 85 %. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендована коррекция дозы препарата.

Печеночная недостаточность

По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с алкогольным циррозом печени легкой и умеренной степени тяжести плазменная концентрация трандолаприла и трандолаприлата увеличивается в 9 раз и в 2 раза соответственно, но АПФ-ингибирующая активность не изменяется. Пациентам с печеночной недостаточностью может потребоваться назначение меньших доз препарата.

Верапамил

Верапамил представляет собой рацемическую смесь, состоящую из одинакового количества R-энантиомера и S-энантиомера. Верапамил активно метаболизируется. Одним из 12 метаболитов, обнаруженных в моче, является норверапамил, фармакологическая активность которого составляет 10-20 % от таковой верапамила; его доля составляет 6 % от выводимого препарата. Равновесные концентрации норверапамила и верапамила - сходные. Равновесная концентрация при длительном применении один раз в сутки достигается через 3-4 дня.

Всасывание

Более 90 % принятой внутрь дозы верапамила быстро всасывается в тонком кишечнике. Биодоступность составляет всего 22 % из-за выраженного эффекта «первичного прохождения» через печень. При повторном применении средняя биодоступность может возрастать до 30 %. TC_{max} составляет 4-15 ч. Максимальная плазменная концентрация норверапамила достигается примерно через 5-15 часов после приема препарата. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность препарата.

Распределение

Верапамил хорошо распределяется в тканях организма, объем распределения варьирует в пределах 1,8-6,8 л/кг у здоровых добровольцев. Связь с белками плазмы крови около 90 %.

Метаболизм

Верапамил активно метаболизируется. *In vitro* метаболические исследования показали, что верапамил метаболизируется изоферментами CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18 цитохрома P450. У здоровых добровольцев после приема верапамила внутрь происходил активный метаболизм в печени, при этом были обнаружены 12 метаболитов, большинство из которых - в следовых количествах. Основные метаболиты были идентифицированы как формы N- и O-деалкилированных производных верапамила. Из этих метаболитов только норверапамил оказывает какое-либо существенное фармакологическое влияние (примерно 20 % от исходного компонента), что было выявлено в ходе исследования на собаках.

Выведение

Средний $T_{1/2}$ при повторном приеме составляет 8 часов. Примерно 50 % принятого препарата выводится через почки в течение 24 часов, 70 % - в течение пяти дней. До 16 % принятого препарата выводится через кишечник. Примерно 3 – 4 % препарата выводится через почки в

неизмененном виде. Общий клиренс верапамила примерно такой же, как и печеночный кровоток, т.е. примерно 1 л/ч/кг (в диапазоне: 0,7 – 1,3 л/ч/кг).

Особые группы пациентов

Дети

Имеющиеся данные о фармакокинетических свойствах препарата у детей ограничены. После внутривенного введения средний период полувыведения верапамила составляет 9,17 ч, а средний клиренс составляет 30 л/ч, в то время как он составляет примерно 70 л/ч у взрослого человека весом 70 кг. Равновесная концентрация в плазме крови немного ниже у детей после приема препарата внутрь по сравнению с взрослыми.

Пожилые пациенты

Возраст может повлиять на фармакокинетические свойства верапамила при его приеме пациентами с артериальной гипертензией. Период полувыведения может быть увеличен у пожилых пациентов. Не было выявлено взаимосвязи между антигипертензивным действием верапамила и возрастом.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек не оказывает влияния на фармакокинетические свойства верапамила, что было выявлено в ходе сравнительных исследований с участием пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и пациентов с нормальной функцией почек. Верапамил и норверапамил не выводятся в значительных количествах с помощью гемодиализа.

Печеночная недостаточность

Биодоступность и период полувыведения верапамила увеличивается у пациентов с циррозом печени. Однако кинетические характеристики верапамила остаются неизменными у пациентов с компенсированной дисфункцией печени.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, у которых артериальное давление не контролируется с помощью трандолаприла и верапамила в монотерапии или пациентам, которым показана комбинированная терапия трандолаприлом и верапамилом в тех же дозировках).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата или к любому другому ингибитору АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ;
- наследственный и идиопатический ангионевротический отек;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада II или III степени (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма);
- синдром слабости синусового узла (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма);
- сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (ФВ) менее 35 % и/или давления заклинивания легочной артерии более 20 мм рт. ст.;
- фибрилляция/трепетание предсердий при наличии дополнительных проводящих путей (в т.ч. у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, Лауна-Ганонга-Левина). Данные пациенты подвержены риску развития желудочковой тахиаритмии, в т.ч. фибрилляции желудочков в случае приема верапамила;
- аортальный стеноз или обструкция выносящего тракта левого желудочка;
- одновременное применение с β-адреноблокаторами (внутривенно) (за исключением

пациентов, проходящих лечение в отделении интенсивной терапии);
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин), включая проведение гемодиализа;
- цирроз печени с асцитом;
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу);
- одновременное применение с ивабрадином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы, такими как сакубитрил и рацекадотрил (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

С осторожностью

Гиперкалиемия; при системных заболеваниях соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия), особенно на фоне лечения кортикостероидами и антиметаболитами – риск развития агранулоцитоза и нейтропении; угнетение костномозгового кроветворения; острый инфаркт миокарда; атриовентрикулярная блокада I степени; брадикардия; асистолия; симптоматическая артериальная гипотензия; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе диарея, рвота); двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной почки (например, после трансплантации почки); применение у представителей негроидной расы (см. раздел «Особые указания»); нарушения функции печени; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; заболевания, сопровождающиеся нарушением нервно-мышечной передачи (миастения gravis , синдром Ламберта-Итона, мышечная дистрофия Дюшена); у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых) – риск развития анафилактоидных реакций (в некоторых случаях – жизнеугрожающих); хирургическое вмешательство (общая анестезия) – риск развития чрезмерного снижения АД, гемодиализ с применением высокопроточных полиакрилнитриловых мембран – риск развития анафилактоидных реакций; сердечная недостаточность с ФВ более 35 %; одновременное применение с дигоксином.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность применения препарата Тарка® у беременных не установлена. Применение при беременности противопоказано. Имеются отдельные наблюдения о развитии гипоплазии легких у новорожденных, задержки внутриутробного развития плода, открытого артериального протока и гипоплазии костей черепа после применения ингибиторов АПФ во время беременности.

Сведений о тератогенных или эмбрио/фетотоксичных эффектах ингибиторов АПФ в

I триместре беременности нет, однако полностью исключить такую возможность нельзя. Пациенткам, планирующим беременность, следует назначить гипотензивные средства, для которых безопасность применения во время беременности была доказана, за исключением тех случаев, когда применение ингибиторов АПФ необходимо. Если беременность наступает в процессе приема ингибитора АПФ, его необходимо немедленно отменить и назначить гипотензивную терапию, разрешенную к применению во время беременности.
Известно, что при применении ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре беременности возможно фетотоксическое действие препаратов на плод (нарушение функции почек, маловодие, замедление оссификации костей черепа) и токсическое воздействие на новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае применения трандолаприла, начиная со второго триместра беременности, рекомендована ультразвуковая оценка функции почек плода и состояния костей черепа. Новорожденные, чьи матери во время беременности принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под наблюдением врача для исключения артериальной гипотензии.
Верапамил может угнетать сокращения матки при применении в конце беременности. Кроме того, основываясь на фармакологических свойствах, нельзя исключить возможность развития брадикардии и артериальной гипотензии плода.

Период грудного вскармливания
Верапамил выделяется в грудное молоко в небольших количествах. Данные о применении трандолаприла в период грудного вскармливания отсутствуют.
Применение препарата Тарка® не рекомендовано в период грудного вскармливания. Следует отдавать предпочтение препаратам с изученным профилем безопасности для данной группы пациентов, особенно при кормлении новорожденных и недоношенных детей.

Способ применения и дозы
Для приема внутрь.
Таблетки необходимо проглатывать, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат лучше всего принимать утром после еды.
Взрослые
Рекомендуемая доза - одна таблетка в день. При длительном лечении максимальная суточная доза препарата по верапамилу не должна превышать 480 мг.
Особые группы пациентов
Дети и подростки до 18 лет
Применение препарата Тарка® не рекомендуется у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с тем, что эффективность и безопасность препарата не установлены (см. раздел «Противопоказания»).
Пожилой возраст
Влияние препарата Тарка® было изучено на ограниченном количестве пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Фармакокинетические данные показывают, что системная доступность препарата Тарка® у пожилых пациентов выше по сравнению с пациентами более молодого возраста с артериальной гипертензией. У некоторых пожилых пациентов может наблюдаться более выраженное снижение артериального давления по сравнению с пациентами молодого возраста.

Побочное действие
Ниже приведены побочные эффекты, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата.
В соответствии с классификацией ВОЗ все реакции распределены по системам органов и

частоте развития: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно определить на основании доступных данных).

Часто	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Инфекционные и паразитарные заболевания				
		простой герпес	бронхит	инфекция верхних дыхательных путей, фарингит, синусит*, ринит*, глоссит*, инфекция мочевыводящих путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
			панцитопения, лейкопения, тромбоцитопения	агранулоцитоз, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, гемолитическая анемия*
Нарушения со стороны иммунной системы				
	гиперчувствительность			
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				
	гиперлипидемия	анорексия		повышение аппетита, гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гипонатриемия, гиперурикемия, подагра, ферментопатия
Нарушения психики				
			депрессия, повышенная возбудимость, тревога, агрессивность	бессонница, нарушения сна*, галлюцинации, снижение либидо, спутанность сознания*
Нарушения со стороны нервной системы				
головная боль, головокру-	тремор, сонливость	обморок	кровоизлияние в мозг, потеря сознания,	транзиторная ишемическая атака*, преходящее

жение			бессонница, нарушение равновесия, гиперестезия, парестезия, дисгевзия	нарушение мозгового кровообращения, миоклонус, мигрень, экстрапирамидное расстройство, паралич (тетрапарез)
Нарушение со стороны органа зрения				
			нарушение зрения, «пелена» перед глазами	блефарит, отек конъюнктивы, расстройство зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения				
головокружение				шум в ушах
Нарушения со стороны сердца				
атриовентрикулярная блокада I степени	ощущение сердцебиения		стенокардия, брадикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, остановка сердца	инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада II, III степени, синусовая брадикардия, остановка деятельности синусового узла («синус-арест»), асистолия, аритмия, желудочковая тахикардия, ишемия миокарда, патологические изменения на электрокардиограмме
Нарушения со стороны сосудов				
выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, шок, гиперемия кожных покровов, «приливы» крови к коже лица			лабильность артериального давления	артериальная гипертензия, ангиопатия, заболевание периферических сосудов, варикозное расширение вен

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
кашель			бронхиальная астма, одышка, заложенность носа	бронхоспазм, воспаление слизистой оболочки верхних дыхательных путей, заложенность верхних дыхательных путей, продуктивный кашель, фарингит, боль в ротоглотке, носовое кровотечение, расстройство деятельности органов дыхания
Нарушения со стороны пищеварительного тракта				
запор	тошнота, диарея, боль в животе, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		рвота, сухость в горле, сухость слизистой оболочки полости рта, панкреатит	дискомфорт в животе, диспепсия, гастрит, метеоризм, гиперплазия десен, кровавая рвота, кишечная непроходимость, интестинальный ангионевротический отек*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
	отклонения от нормы функциональных проб печени	гипербилирубинемия	гепатит, желтуха, холестаз	холестатическая желтуха*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
	сыпь, кожный зуд, отек лица, повышенное потоотделение	алопеция, заболевания кожи	ангионевротический отек, экссудативная эритема, псориаз, дерматит, крапивница	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, пурпура, экзема, акне, сухость кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
			артралгия, миалгия, мышечная слабость	боль в спине, боль в конечностях, боль в костях, остеоартрит,

				мышечный спазм
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
	полиурия	азотемия	острая почечная недостаточность*	поллакиурия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				
			эректильная дисфункция, гинекомастия	галакторея
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
	боль в груди		отеки, периферические отеки, астения, слабость	лихорадка, ухудшение самочувствия, недомогание
Лабораторные и инструментальные данные				
			повышение активности трансаминаз, активности щелочной фосфатазы, активности лактатдегидрогеназы, активности липазы, содержания калия в крови, концентрации иммуноглобулина, активности гамма-глутамилтрансферазы	повышение концентрации креатинина, концентрации мочевины, концентрации пролактина

*- нежелательный побочный эффект характерен для всего класса ингибиторов АПФ

Передозировка

В клинических исследованиях максимальная доза трандолаприла составила 16 мг. При этом не было отмечено признаков его непереносимости.

Симптомы передозировки препарата Тарка®, обусловленные верапамилом: выраженное снижение АД, атриовентрикулярная блокада, брадикардия и асистолия и отрицательный инотропный эффект.

Зарегистрированы случаи смерти от передозировки.

Симптомы передозировки препарата Тарка®, обусловленные трандолаприлом: выраженное снижение АД, шок, ступор, брадикардия, водно-электролитные нарушения, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, учащенное сердцебиение, головокружение, тревога и кашель.

Лечение

В случае передозировки показано промывание желудка и кишечника. Дальнейшее всасывание верапамила, находящегося в желудочно-кишечном тракте, необходимо предотвратить с помощью промывания желудка, назначения сорбента (активированный уголь) и слабительного средства.
Помимо общих мер (поддержание адекватного объема циркулирующей крови с помощью переливания плазмы и плазмозаменителей), направленных на лечение выраженного снижения АД (например, шок), также можно проводить инотропную поддержку с помощью допамина, добутамина или изопреналина.
Лечение передозировки верапамила включает в себя парентеральное введение препаратов кальция, применение бета-адреномиметиков и промывание желудка. Учитывая замедленное всасывание препарата пролонгированного действия, пациентов наблюдают до 48 ч; в этот период может потребоваться госпитализация.
Верапамил не удаляется при гемодиализе.
В случае передозировки трандолаприлом рекомендуется внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. При выраженном снижении АД пациента следует перевести в положение Тренделенбурга. При возможности можно также внутривенно ввести катехоламины. Если прием препарата произошел недавно, следует предпринять меры, направленные на удаление трандолаприла из организма (например, вызвать рвоту, провести промывание желудка, назначить сорбенты и натрия сульфат). Не установлено, может ли трандолаприл (или его активный метаболит трандолаприлат) выводиться при гемодиализе. При развитии брадикардии, устойчивой к лечению, показано применение кардиостимулятора. Следует часто контролировать основные показатели жизненно важных функций и содержание электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Взаимодействия, обусловленные верапамилом:
Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что верапамил метаболизируется под действием изоферментов CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C18 цитохрома P450.
Верапамил является ингибитором изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Клинически значимое взаимодействие было отмечено при одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4, при этом наблюдалось повышение концентрации верапамила в плазме крови, в то время как индукторы изофермента CYP3A4 снижали концентрацию верапамила в плазме крови. Соответственно, при одновременном применении подобных средств следует учитывать возможность данного взаимодействия.
В таблице обобщены данные по лекарственному взаимодействию, обусловленные содержанием верапамила.

Возможные виды взаимодействия		
Препарат	**Возможное действие на верапамил или верапамила на другой препарат при одновременном применении**	**Комментарий**
Альфа-адреноблокаторы		
Празозин	Увеличение максимальной концентрации (C_{max}) празозина (~40 %), не влияет на период полувыведения ($T_{1/2}$) празозина.	Дополнительное антигипертензивное действие.
Теразозин	Увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) теразозина (~24 %) и C_{max}(~25 %).	

Антиаритмические средства		
Флекаинид	Минимальное действие на плазменный клиренс флекаинида (<~10 %); не влияет на плазменный клиренс верапамила.	
Хинидин	Снижение перорального клиренса хинидина (~35 %).	Усиление антигипертензивного действия. Может наблюдаться отек легких у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.
Бронходилатирующие средства		
Теофиллин	Уменьшение перорального и системного клиренса (~20 %).	Снижение клиренса у курящих пациентов (~11 %).
Противосудорожные/противоэпилептические средства		
Карбамазепин	Увеличение AUC карбамазепина (~46 %) у пациентов с резистентной парциальной эпилепсией.	Увеличение концентрации карбамазепина, что может вызвать развитие побочных эффектов карбамазепина таких как диплопия, головная боль, атаксия или головокружение.
Фенитоин	Уменьшение концентрации верапамила в плазме крови.	
Антидепрессанты		
Имипрамин	Увеличение AUC имипрамина (~15 %).	Не влияет на концентрацию активного метаболита, дезипрамина.
Гипогликемические средства для приема внутрь		
Глибурид	Увеличивается C_{max} глибурида (~28 %), AUC (~26 %).	
Противоподагрические средства		
Колхицин	Увеличение AUC колхицина (~ в 2,0 раза) и C_{max} (~в 1,3 раза).	Снизить дозу колхицина (см. инструкцию по применению колхицина).
Антимикробные средства		
Кларитромицин	Возможно повышение концентрации верапамила в плазме крови.	
Эритромицин	Возможно повышение концентрации верапамила в плазме крови.	
Рифампицин	Уменьшается AUC (~97 %) верапамила, C_{max} (~94 %) и биодоступность при приеме внутрь (~92 %)	Антигипертензивное действие может уменьшаться.

Телитромицин	Возможно повышение концентрации верапамила в плазме крови.	
Противоопухолевые средства		
Доксорубицин	Увеличивается AUC (104 %) и C_{max} (61 %) доксорубицина.	У пациентов с мелкоклеточным раком легких.
Барбитураты		
Фенобарбитал	Увеличивается пероральный клиренс верапамила ~ в 5 раз.	
Бензодиазепины и другие транквилизаторы		
Буспирон	Увеличивается AUC и C_{max} буспирона ~ в 3,4 раза.	
Мидазолам	Увеличивается AUC (~ в 3 раза) и C_{max} (~ в 2 раза) мидазолама.	
Бета-адреноблокаторы		
Метопролол	Увеличивается AUC (~32,5 %) и C_{max} (~41 %) метопролола у пациентов со стенокардией.	См. раздел «Особые указания».
Пропранолол	Увеличивается AUC (~65 %) и C_{max} (~94 %) пропранолола у пациентов со стенокардией.	
Сердечные гликозиды		
Дигитоксин	Уменьшается общий клиренс (~27 %) и внепочечный клиренс (~29 %) дигитоксина.	
Дигоксин	У здоровых добровольцев увеличиваются C_{max} (на ~44 %), C_{12h} (на ~53 %), C_{ss} (на ~44 %) и AUC (на ~50 %) дигоксина.	Снизить дозу дигоксина. См. раздел «Особые указания».
Антагонисты H_2 рецепторов		
Циметидин	Увеличивается AUC R- (~25 %) и S-(~40 %) верапамила с соответствующим уменьшением клиренса R- и S-верапамила.	
Иммунологические/иммуносупрессивные средства		
Циклоспорин	Увеличивается AUC, C_{ss}, C_{max} (на ~45 %) циклоспорина.	
Эверолимус	Эверолимус: увеличивается AUC (~ в 3,5 раза) и C_{max} (~ в 2,3 раза) Верапамил: увеличивается C_{trough} (концентрация препарата в плазме крови непосредственно перед приёмом его очередной дозы) (~ в 2,3 раза).	Может понадобиться определение концентрации и титрация дозы эверолимуса.
Сиролимус	↑ AUC сиролимуса (~ в 2,2 раза); ↑ AUC S-верапамила (~ в 1,5 раза).	Может понадобиться определение концентрации и

		титрация дозы сиролимуса.
Такролимус	Возможно повышение концентрации такролимуса в плазме крови.	
Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы)		
Аторвастатин	Возможно повышение концентрации аторвастатина, повышение AUC верапамила на ~43 % в плазме крови.	Дополнительную информацию см. далее.
Ловастатин	Возможно повышение концентрации ловастатина и AUC верапамила (~ 63 %) и C_{max} (~ 32 %).	Дополнительную информацию см. далее.
Симвастатин	Увеличивается AUC (~ в 2,6 раз) и C_{max} (~ в 4,6 раз) симвастатина.	Дополнительную информацию см. далее.
Агонисты рецепторов серотонина		
Алмотриптан	Увеличивается AUC (~20 %) и C_{max} (~24 %) алмотриптана.	
Урикозурические средства		
Сульфинпиразон	Увеличение перорального клиренса верапамила (~ в 3 раза), снижение его биодоступности (~60 %).	Антигипертензивное действие может уменьшаться.
Антикоагулянты		
Дабигатран	Увеличение C_{max} (до 90 %) и AUC (до 70 %) дабигатрана.	Может повышаться риск кровотечений. При приеме верапамила внутрь может потребоваться снижение дозы дабигатрана (см. указания по дозированию в инструкции по медицинскому применению препарата Дабигатран). При одновременном применении дабигатрана этексилата с верапамилом, назначавшимся перорально, значения Cmax и AUC дабигатрана увеличивались в зависимости от времени применения и лекарственной формы верапамила. Наибольшее повышение указанных значений дабигатрана наблюдалось в случае, когда первая доза

		верапамила с немедленным высвобождением, принималась за 1 ч до приема дабигатрана этексилата (Cmax повысилась на 180 %, а AUC - на 150 %). При использовании лекарственной формы верапамила с замедленным высвобождением этот эффект прогрессивно снижался (Cmax повысилась на 90 %, а AUC - на 70 %), также как при использовании многократных доз верапамила (Cmax повысилась на 60 %, а AUC - на 50 %), что может объясняться индукцией Р-гликопротеина в ЖКТ при длительном применении верапамила. При применении верапамила через 2 ч после приема дабигатрана этексилата клинически значимого взаимодействия не наблюдалось (Cmax повышалась на 10 %, а AUC - на 20 %), поскольку через 2 ч дабигатран полностью всасывается. В исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий концентрация дабигатрана увеличивалась не более чем на 21 %, при этом увеличения риска кровотечений не было зарегистрировано. Данные о взаимодействии дабигатрана этексилата с верапамилом, введенным парентерально, отсутствуют; клинически значимого взаимодействия не ожидается. Что касается пролонгации свертывания крови, то применение верапамила, как правило, не влияло на отношение плазменная концентрация-эффект дабигатрана. При совместном

		применении дабигатрана этексилата и верапамила не было получено каких-либо неожиданных данных, касающихся безопасности.
Другие сердечно-сосудистые средства		
Ивабрадин	Одновременное применение с ивабрадином противопоказано в виду развития дополнительного отрицательного хронотропного эффекта верапамила к ивабрадину. При одновременном применении ивабрадина с верапамилом и др. препаратами, которые урежают частоту сердечных сокращений, наблюдалось увеличение содержания ивабрадина в 2 – 3 раза, при этом дополнительное урежение частоты сердечных сокращений составляло 5 ударов в минуту.	См. раздел «Противопоказания».
Другие		
Грейпфрутовый сок	Увеличение AUC R- (~49 %) и S-(~37 %) верапамила и C_{max} R--(~75 %) и S-(~51 %) верапамила.	Отсутствие влияния на $T_{1/2}$ и почечный клиренс. Грейпфрутовый сок не следует принимать вместе с верапамилом.
Зверобой продырявленный	Уменьшается AUC R- (~78 %) и S-(~80 %) верапамила с соответствующим снижением C_{max}.	

Другие возможные виды взаимодействия верапамила

Гипотензивные средства, диуретики, вазодилататоры

Усиление антигипертензивного действия.

Средства для лечения ВИЧ-инфекции

Некоторые препараты для лечения ВИЧ-инфекции, такие как ритонавир, могут ингибировать метаболизм верапамила, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови. Следует соблюдать осторожность или снизить дозу верапамила.

Литий

Повышенная нейротоксичность лития наблюдалась во время одновременного приема верапамила и лития при отсутствии изменений или увеличении концентрации лития в сыворотке крови. Однако дополнительный прием верапамила также приводил к уменьшению концентрации лития в сыворотке крови у пациентов, регулярно принимающих литий внутрь. Следует тщательно следить за состоянием пациентов, принимающих оба препарата.

β -адреноблокаторы для внутривенного введения

β-адреноблокаторы для внутривенного введения не следует применять во время лечения препаратом Тарка® (см. раздел «Противопоказания»). Комбинированное лечение верапамилом и β-адреноблокаторами может вызывать тяжелое нарушение AV-проводимости, которое, в

некоторых случаях, может вызвать развитие тяжелой брадикардии, угнетение сердечной деятельности.

Миорелаксанты

Эффект миорелаксантов может усилиться.

Клинические данные и доклинические исследования позволяют предположить, что верапамил может усилить активность миорелаксантов (таких как кураре и деполяризирующих).

Дантролен

У пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, внутривенное введение дантролена с одновременным приемом блокаторов кальциевых каналов приводило к гиперкалиемии и угнетению деятельности миокарда.

Следует избегать одновременного применения обоих препаратов в лечении злокачественных сердечных тахиаритмий, вызванных гипертермией.

Комбинация дантролена натрия и блокаторов кальциевых каналов не рекомендуется при лечении злокачественной гипертермии.

Совместное применение миорелаксанта дантролена (в/в) и верапамила является потенциально опасным (может вызвать фатальную фибрилляцию желудочков). Совместное применение верапамила и дантролена не рекомендуется во время лечения злокачественной гипертермии.

В экспериментальных исследованиях у животных совместное введение верапамила и дантролена (в/в) привело к фатальной фибрилляции желудочков. Эта комбинация потенциально опасна.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При совместном приеме со всеми гипотензивными средствами НПВП (в том числе ацетилсалициловая кислота, применяемая в высокой дозе как противовоспалительный препарат, например, для облегчения боли) может уменьшить антигипертензивное действие трандолаприла. Следует усилить контроль артериального давления при дополнительном приеме или прекращении приема любого НПВП пациентом, принимающим трандолаприл. Кроме того, было выявлено, что НПВП и ингибиторы АПФ приводят к дополнительному увеличению содержания калия в сыворотке крови, в то время как функция почек может нарушиться. Такое воздействие, как правило, является обратимым и возникает чаще у пациентов с нарушением функции почек.

НПВП, в том числе ацетилсалициловая кислота, за исключением случаев, когда ацетилсалициловая кислота применяется в качестве антиагрегантного средства, не должны приниматься совместно с ингибиторами АПФ пациентами с сердечной недостаточностью. Одновременный прием ацетилсалициловой кислоты и верапамила может привести к увеличению количества и выраженности нежелательных явлений от приема ацетилсалициловой кислоты (может увеличиться риск возникновения кровотечений).

Этанол (алкоголь)

Повышение концентрации этанола в плазме крови. Этанол повышает риск развития артериальной гипотензии.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)

Симвастатин/аторвастатин/ловастатин

Пациентам, получающим верапамил, лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (т.е. симвастатином/аторвастатином/ловастатином) следует начинать с возможно более низких доз с постепенным их повышением в процессе терапии. Было отмечено, что одновременное применение верапамила и высоких доз симвастатина увеличивает риск развития миопатии/рабдомиолиза. Если же необходимо назначить верапамил пациентам, уже получающим ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, то необходимо пересмотреть и снизить их дозы соответственно концентрации холестерина в сыворотке крови.

Флувастатин, правастатин и розувастатин не метаболизируются под действием изофермента

CYP3A4, поэтому их взаимодействие с верапамилом наименее вероятно.

Ингаляционные анестетики

При одновременном применении ингаляционных анестетиков и антагонистов кальция, таких как верапамила гидрохлорид, следует тщательно подбирать дозу, чтобы избежать чрезмерного угнетения деятельности сердечно-сосудистой системы.

Взаимодействия, обусловленные трандолаприлом:

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов НЭП, например, сакубитрила (доступного в виде комбинации с валсартаном в фиксированной дозе) и рацекадотрила противопоказано, поскольку одновременное ингибирование АПФ и неприлизина (нейтральная эндопептидаза, НЭП) может увеличить риск развития ангионевротического отека (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ (трандолаприл) и ингибиторов дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинами), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином, может сопровождаться увеличением риска развития ангионевротического отека.

Одновременное применение ингибиторов АПФ (трандолаприл) и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи), может сопровождаться увеличением риска развития ангионевротического отека.

Одновременное применение ингибиторов АПФ (трандолаприл) и эстрамустина, может сопровождаться увеличением риска развития ангионевротического отека.

Диуретики

Диуретики или другие гипотензивные средства могут усилить антигипертензивное действие трандолаприла. Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, амилорид, триамтерен, эплеренон) или препараты калия могут повысить риск гиперкалиемии, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. Трандолаприл может уменьшить потерю калия при совместном применении с тиазидными диуретиками.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пациентов, принимающих ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), может повышаться риск развития гиперкалиемии (см. раздел «Особые указания»).

Блокаторы рецепторов ангиотензина II, алискирен

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой развития побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного лекарственного средства, воздействующего на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Гипогликемические средства

Одновременное применение трандолаприла, как и любых ингибиторов АПФ, с гипогликемическими средствами (инсулином или гипогликемическими средствами для

приема внутрь) может усилить гипогликемический эффект и привести к повышению риска гипогликемии.

Литий

Трандолаприл может ухудшить выведение лития. Необходим контроль концентрации лития в сыворотке крови.

Золото

Были сообщения о редких случаях возникновения нитратоподобных реакций (их симптомы включают в себя покраснение лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию) у пациентов при внутривенном введении препаратов золота (натрия ауротиомалата) и одновременном приеме ингибиторов АПФ, в том числе препарата Тарка®.

Другие

При применении во время гемодиализа высокопроточных мембран из полиакрилонитрила у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, были описаны анафилактоидные реакции. Пациентам, получающим ингибиторы АПФ, следует избегать применения мембран подобного типа во время проведения гемодиализа.

Ингибиторы АПФ могут усилить антигипертензивное действие некоторых средств для ингаляционного наркоза.

Аллопуринол, цитостатики, иммуносупрессивные средства и системные кортикостероиды или прокаинамид могут повысить риск развития лейкопении при лечении ингибиторами АПФ.

Антациды могут снизить биодоступность ингибиторов АПФ.

Антигипертензивное действие ингибиторов АПФ может быть снижено при совместном назначении симпатомиметиков. В таких случаях необходим тщательный мониторинг.

Как и в случае применения любых других гипотензивных средств, совместное назначение нейролептиков или трициклических антидепрессантов увеличивает риск развития ортостатической гипотензии.

Одновременное применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и mTOR-киназы (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека.

Особые указания

Следующие особые указания относятся к препарату Тарка® из-за наличия в составе трандолаприла:

Ангионевротический отек

Трандолаприл может вызвать ангионевротический отек лица, нижних конечностей, языка, голосовых складок и/или гортани. Есть данные о том, что ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы. Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов фермента mTOR-киназы (мишени рапамицина млекопитающих), например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус, может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека.

См. разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Поскольку одновременное ингибирование АПФ и неприлизина (нейтральная эндопептидаза, НЭП) может увеличить риск ангионевротического отека, одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов НЭП (например, сакубитрила и рацекадотрила) противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

На фоне лечения ингибиторами АПФ также были отмечены случаи ангионевротического отека кишечника. Такую возможность следует учитывать при развитии болей в животе (сопровождающихся тошнотой или рвотой, или без этих симптомов) на фоне приема трандолаприла.

У пациентов с ангионевротическим отеком следует немедленно прекратить лечение ингибиторами АПФ и вести наблюдение до устранения отека. Ангионевротический отек в области лица обычно разрешается спонтанно. Отек, распространяющийся не только на лицевую область, но и голосовые складки, может быть жизнеугрожающим из-за риска обструкции дыхательных путей. При ангионевротическом отеке языка, голосовых складок или гортани требуется немедленное подкожное введение 0,3-0,5 мл раствора эпинефрина (адреналина) (1:1000), а также проведение других терапевтических мероприятий в случае необходимости.

Пациенты с вазоренальной гипертензией

Ингибиторы АПФ могут применяться до начала терапии вазоренальной гипертензии или в тех случаях, когда такая терапия не будет осуществляться. У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий увеличивается риск развития выраженной артериальной гипотензии и почечной недостаточности при лечении ингибиторами АПФ. Прием диуретиков может увеличить риск. Нарушение функции почек может проявиться незначительными изменениями концентрации креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. У таких пациентов лечение должно быть начато в условиях стационара с небольших доз препарата с последующим тщательным подбором дозы под пристальным медицинским наблюдением. Следует отменить прием диуретиков; функцию почек и содержание калия в сыворотке крови необходимо контролировать в первые недели лечения.

Нарушение функции почек

Пациентам с клиренсом креатинина < 30 мл/мин может потребоваться снижение дозы трандолаприла.

При обследовании пациентов с артериальной гипертензией следует всегда оценивать функцию почек.

У пациентов с нарушением функции почек, хронической сердечной недостаточностью, двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (например, после ее трансплантации) повышен риск ухудшения функции почек. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, не имеющих предшествующих выраженных заболеваний почек, при назначении трандолаприла в комбинации с диуретиком может наблюдаться повышение азота мочевины в крови и сывороточного креатинина.

Протеинурия

Может развиваться протеинурия, особенно у пациентов с существующим нарушением функции почек или в случае приема относительно высоких доз ингибиторов АПФ.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность).

По этой причине двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Если терапия путем двойной блокады считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только под наблюдением специалиста и при тщательном контроле функции почек, артериального давления и концентрации электролитов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II

противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Гиперкалиемия

У пациентов с артериальной гипертензией, особенно с нарушением функции почек, препарат Тарка® может вызывать гиперкалиемию. К факторам риска развития гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, прием калийсберегающих диуретиков, одновременный прием препаратов для лечения гипокалиемии, сахарный диабет и/или дисфункция левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, либо одновременное применение других активных веществ, связанных с повышением сывороточной концентрации калия (например, ко-тримоксазола, также известного как триметоприм/сульфаметоксазол).

Кашель

При применении ингибиторов АПФ может возникнуть сухой непродуктивный кашель, исчезающий после отмены терапии.

Симптоматическая артериальная гипотензия

У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией после приема первой дозы трандолаприла, а также после ее увеличения отмечали развитие симптоматической артериальной гипотензии. Риск артериальной гипотензии более высокий у пациентов, потерявших много жидкости и соли в результате длительной терапии диуретиками, ограничения потребления поваренной соли, диализа, диареи или рвоты. У таких пациентов перед началом терапии трандолаприлом следует прекратить терапию диуретиками и восполнить ОЦК и/или содержание натрия.

Агранулоцитоз и угнетение костномозгового кроветворения

При лечении ингибиторами АПФ описаны случаи агранулоцитоза и угнетение функции костного мозга. Риск развития нейтропении зависит от дозы, типа препарата и клинического состояния пациента. Эти явления чаще встречаются у пациентов с нарушением функции почек, особенно с системными заболеваниями соединительной ткани. У таких пациентов (например, с системной красной волчанкой или склеродермией) целесообразно регулярно контролировать число лейкоцитов в крови и содержание белка в моче, особенно при нарушении функции почек, лечении кортикостероидами и антиметаболитами. Данные изменения носят обратимый характер после отмены ингибитора АПФ.

Нарушение функции печени

Поскольку трандолаприл метаболизируется в печени с образованием активного метаболита, пациентам с нарушением функции печени препарат следует назначать с осторожностью и при тщательном наблюдении врача.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

При хирургических вмешательствах или проведении общей анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензию, трандолаприл может блокировать вторичное образование ангиотензина II, связанное с компенсаторным выбросом ренина. Следует предупредить врача о том, что пациент принимает ингибитор АПФ.

Десенсибилизация

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время курса десенсибилизации (например, ядом перепончатокрылых), в редких случаях возможно развитие угрожающих жизни анафилактических реакций.

ЛПНП-аферез

При проведении ЛПНП-афереза у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, наблюдалось развитие жизнеугрожающих анафилактических реакций.

Следующие особые указания относятся к препарату Тарка® из-за наличия в составе верапамила:

Острый инфаркт миокарда

Из-за наличия верапамила препарат следует применять с осторожностью пациентам с острым инфарктом миокарда, осложненным брадикардией, ярко выраженной артериальной гипотензией или дисфункцией левого желудочка.

Блокада сердца/Атриовентрикулярная блокада I степени/Брадикардия/Асистолия

Верапамил влияет на атриовентрикулярный (AV) и синоатриальный (СА) узлы и увеличивает время AV проводимости. Препарат следует применять с осторожностью, так как развитие AV-блокады II или III степени (см. раздел «Противопоказание») или однопучковые, двухпучковые или трехпучковые блокады пучка Гиса требуют значительного уменьшения дозы или полного прекращения приема верапамила и начала проведения необходимого лечения.

Верапамил влияет на AV и СА-узлы и в редких случаях может вызывать развитие AV-блокады II или III степени, брадикардии и, в отдельных случаях, асистолии. Эти явления чаще возникают у пациентов с синдромом слабости синусового узла.

Асистолия у других пациентов, помимо пациентов с синдромом слабости синусового узла, обычно протекает непродолжительное время (несколько секунд или менее) со спонтанным восстановлением атриовентрикулярного или нормального синусового ритма. Если она не проходит быстро, то следует немедленно начать соответствующее лечение.

Бета-адреноблокаторы

Взаимное усиление нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (AV-блокада II-III степени, значительное снижение частоты сердечных сокращений, развитие сердечной недостаточности с потенциальной артериальной гипотензией). Асимптоматическая брадикардия (36 уд/мин) с миграцией ритма по предсердию наблюдалась у пациента, одновременно принимающего тимолол (бета-адреноблокатор) в форме глазных капель и верапамил внутрь.

Дигоксин

В случае одновременного приема верапамила с дигоксином, следует уменьшить дозу дигоксина. См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Сердечная недостаточность

Из-за наличия верапамила пациенты с сердечной недостаточностью и фракцией выброса более 35 % должны пройти компенсационную терапию перед началом приема препарата Тарка® и соответствующее лечение далее.

Артериальная гипотензия

У некоторых пациентов, получающих диуретики (особенно в первые дни лечения), после назначения трандолаприла может наблюдаться резкое снижение АД.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы («Статины»)

См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Расстройства нервно-мышечной передачи

Заболевания, при которых нарушается нервно-мышечная передача (миастения gravis, синдром Ламберта-Итона, мышечная дистрофия Дюшена).

Другое

Особые группы пациентов

Препарат Тарка® не изучался у детей и подростков до 18 лет, поэтому применение его в этой возрастной группе не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек

Несмотря на то, что в ходе сравнительных исследований не было выявлено влияния нарушения функции почек на фармакокинетические характеристики верапамила у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, некоторые сообщения позволяют предположить, что в этом случае верапамил следует применять с осторожностью и при

тщательном наблюдении за пациентами с нарушением функции почек.
Верапамил не может быть выведен из организма с помощью гемодиализа.
Нарушение функции печени
Следует принимать с осторожностью при тяжелом нарушении функции печени.
Натрий
Препарат Тарка® 240 мг + 4 мг содержит 1,49 ммоль (или 34,4 мг) натрия в расчете на одну дозу. Это следует учитывать пациентам, соблюдающим диету с контролем потребления натрия.
Лактоза
Препарат Тарка® 240 мг + 4 мг содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны его принимать (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами
Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, особенно в начале лечения. Препарат Тарка® может способствовать повышению содержания алкоголя в крови и замедлять его выведение. В связи с этим эффекты алкоголя могут быть усилены.

Форма выпуска
Таблетки с модифицированным высвобождением покрытые пленочной оболочкой 240 мг + 4 мг. 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. 2 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
Хранить при температуре от 15 до 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
2 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска
Отпускается по рецепту.

Производитель/выпускающий контроль качества
ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, 67061 Людвигсхафен, Кнолльштрассе, Германия
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, 67061 Ludwigshafen, Knollstrasse, Germany

Владелец регистрационного удостоверения
Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Фройндаллее 9 А, 30173 Ганновер, Германия
Abbott Laboratories GmbH, Freundallee 9A, 30173 Hannover, Germany

Организация, уполномоченная производителем на принятие претензий от потребителей
ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 258 42 80

Факс: +7 (495) 258 42 81
abbott-russia@abbott.com

Старший менеджер департамента регистрации
ООО «Эбботт Лэбораториз» Гребенкина В.

CCDS SOLID 1000311530 v15.0