

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tarka 240 mg/2 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ieder tablet met gereguleerde afgifte bevat 240 mg verapamilhydrochloride en 2 mg trandolapril.

Hulpstof met bekend effect:

Ieder tablet met gereguleerde afgifte bevat 107 mg lactosemonohydraat.

Ieder tablet met gereguleerde afgifte bevat 37,3 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Oker, ovaal, gemarkeerd met “242” op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tarka 240 mg/2 mg tabletten met gereguleerde afgifte zijn geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten bij wie de bloeddruk genormaliseerd is met behulp van de individuele componenten in dezelfde doseringsverhouding.

Zie rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dosering is eenmaal daags één tablet, 's morgens vóór, tijdens of na het ontbijt in te nemen.

Ouderen: Omdat de systemische beschikbaarheid hoger is bij oudere patiënten in vergelijking met jongere hypertensiepatiënten, kan bij sommige oudere patiënten een grotere daling van de bloeddruk optreden (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde nierfunctie: Tarka is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een verminderde leverfunctie: Het gebruik van Tarka wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Tarka is gecontra-indiceerd bij patiënten met levercirrose met ascites (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten: Tarka is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten (<18 jaar) (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of een andere ACE-remmer of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Angioneurotisch oedeem dat in verband is gebracht met eerdere behandeling met een ACE-remmer in de anamnese.
- Erfelijk/idiopathisch angioneurotisch oedeem.
- Cardiogene shock.
- Recent gecompliceerd hartinfarct.
- Tweede- of derdegraads AV-blok zonder functionerende pacemaker.
- Sino-atriaal-blok.
- Sick-sinus syndroom bij patiënten zonder functionerende pacemaker.
- Congestief hartfalen.
- Atriumflutter/-fibrilleren samengaand met een extra verbinding tussen boezems en kamers (zoals Wolff-Parkinson-White-syndroom, Lown-Ganong-Levine-syndroom).
- Combinatie met ivabradine (zie rubriek 4.5).
- Ernstige nierfunctiestoornissen (creatinine klaring < 30 ml/min).
- Dialyse.
- Levercirrose met ascites.
- Aorta- of mitralisstenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie.
- Primair aldosteronisme.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Gebruik bij kinderen en adolescenten (<18 jaar).
- Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met intraveneuze bèta-adrenoreceptorantagonisten (uitzondering: intensive care afdeling).
- Het gelijktijdig gebruik van Tarka met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.5). De behandeling met Tarka mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie:

Onder bepaalde omstandigheden kan Tarka een enkele keer symptomatische hypotensie veroorzaken. De kans hierop is groter bij patiënten met een gestimuleerd renine-angiotensine aldosteron systeem (bijv. bij volume- of zoutdepletie door het gebruik van diuretica, een zoutarm dieet, dialyse, dehydratie, diarree of braken; verminderde linkerventrikel functie; renovasculaire hypertensie).

Bij dergelijke patiënten dient vooraf de bestaande volume- of zoutdepletie te worden gecorrigeerd en verdient instelling van de behandeling in het ziekenhuis de voorkeur. Indien hypotensie optreedt tijdens het optitreren dient men de patiënt neer te leggen. Aanvulling van het volume met orale vloeistoffen of intraveneuze toediening van fysiologische zoutoplossing kan nodig zijn. De behandeling met Tarka kan gewoonlijk worden voortgezet als het bloedvolume en de bloeddruk effectief zijn gecorrigeerd.

Nauwgezette controle tijdens het instellen van de behandeling en aanpassing van de dosering is ook noodzakelijk bij patiënten met ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoeningen bij wie een overmatige daling van de bloeddruk zou kunnen resulteren in een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Verminderde nierfunctie (zie ook rubriek 4.3):

Patiënten met een matig-ernstige nierfunctiestoornis dienen hun nierfunctie regelmatig te laten controleren. Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan toediening van Tarka leiden tot hyperkaliëmie. Acute achteruitgang van de nierfunctie (acuut nierfalen) kan optreden, vooral bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis.

Verapamil kan niet door hemodialyse worden verwijderd.

Renovasculaire hypertensie

Er is onvoldoende ervaring met Tarka bij secundaire hypertensie en met name bij renovasculaire hypertensie. Daarom dient Tarka niet gebruikt te worden bij deze patiënten. Bij sommige patiënten met eerdere unilaterale of bilaterale stenose van de arteria renalis, die zijn behandeld met ACE-remmers, zijn verhogingen van het bloedureum en serumcreatinine waargenomen, die gewoonlijk reversibel zijn na stopzetten van de behandeling. In het bijzonder is dit waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als er tevens renovasculaire hypertensie bestaat is er een verhoogd risico op ernstige hypertensie en nierinsufficiëntie.

Proteïnurie:

Proteïnurie kan met name voorkomen bij patiënten met een reeds bestaande nierinsufficiëntie of bij patiënten die een relatief hoge dosering ACE-remmer gebruiken.

Diabetici:

Bij diabetici die behandeld worden met orale bloedglucose verlagende middelen of insuline, dient de glycemische controle nauwkeurig in de gaten te worden gehouden gedurende de eerste maand van behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS):

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Ernstige leverinsufficiëntie:

Aangezien er onvoldoende therapeutische ervaring is opgedaan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, wordt het gebruik van Tarka niet aangeraden. Tarka is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige levercirrose gepaard gaand met ascites (zie ook rubriek 4.3). Zeer zelden is behandeling met ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht of hepatitis en zich ontwikkelt tot een zich snel uitbreidende necrose en soms overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die Tarka krijgen en geelzucht of uitgesproken verhogingen van leverenzymen ontwikkelen, dienen de behandeling met Tarka te staken en medisch te worden onderzocht.

Angioneurotisch oedeem:

Zelden kunnen ACE-remmers (zoals trandolapril) angioneurotisch oedeem met zwelling van het gelaat, ledematen, tong, glottis en/of larynx veroorzaken. In dergelijke gevallen dient het gebruik van trandolapril onmiddellijk te worden gestaakt en dient de patiënt onder controle te blijven totdat de oedemen zijn verdwenen.

Angioneurotisch oedeem dat zich tot het gelaat beperkt, zal over het algemeen spontaan

verdwijnen. De combinatie van oedemen in het gelaat en ter hoogte van de glottis kan levensbedreigend zijn vanwege het risico van een luchtwegobstructie.

Angio-oedeem komt vaker voor bij patiënten van het negroïde ras die behandeld worden met ACE-remmers in vergelijking met niet-negroïde patiënten.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. De behandeling met acubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis Tarka worden gestart. De behandeling met trandolapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Als de tong, glottis of larynx bij angioneurotisch oedeem betrokken zijn, dient onmiddellijk subcutaan 0,3-0,5 ml epinefrine-oplossing (1:1.000) te worden toegediend en andere geëigende therapeutische maatregelen te worden genomen.

Voorzichtigheid dient betracht te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van idiopathisch angioneurotisch oedeem; het gebruik van Tarka is gecontra-indiceerd indien het angioneurotisch oedeem een bijwerking was van een ACE-remmer (zie ook rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem:

Ook intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers. Dit dient te worden overwogen bij patiënten die trandolapril gebruiken en buikpijn hebben (met of zonder misselijkheid of braken).

Neutropenie /agranulocytose:

De kans op neutropenie lijkt gerelateerd te zijn aan dosering en type en is afhankelijk van de klinische status van de patiënt. Het wordt zelden waargenomen bij patiënten zonder complicaties, maar kan voorkomen bij patiënten die een in enige mate verminderde nierfunctie hebben, met name wanneer deze is geassocieerd met een vasculaire collageenziekte, zoals systemische lupus erythematosus, sclerodermie, of therapie met immunosuppressiva. Het is reversibel na staken van de behandeling met de ACE-remmer.

Hoest:

Gedurende de behandeling met een ACE-remmer kan een droge, niet-productieve hoest optreden die verdwijnt na staken van de behandeling.

Serumkalium:

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Ouderen:

Tarka is slechts bij een beperkt aantal oudere hypertensiepatiënten bestudeerd. De

farmacokinetische gegevens laten zien dat de systemische beschikbaarheid van Tarka hoger is bij ouderen vergeleken met die bij jongere hypertensiepatiënten. Bij sommige ouderen kan een meer uitgesproken bloeddrukverlaging optreden dan bij anderen. Controle van de nierfunctie aan het begin van de behandeling wordt aanbevolen.

Chirurgische patiënten:

Bij patiënten die een ingrijpende operatie ondergaan waarbij algehele narcose nodig is, kunnen ACE-remmers hypotensie veroorzaken, die door middel van plasmavolume vergroeters kan worden gecorrigeerd.

Hartfalen

Bij patiënten met eerdere episodes van hartfalen dient de ejectiefactie hoger dan 35% te zijn, voordat er gestart wordt met de behandeling met Tarka en dienen bij voortdurende adequaat behandeld te worden.

Hartblok/eerstegraads AV-blok:

Verapamil beïnvloedt de AV- en SA-knooppunten en verlengt de AV-geleidingstijd. Behandelingen moeten met voorzichtigheid toegepast worden bij patiënten met een eerstegraads AV-blok. Let op: tweede- en derdegraads AV-blok zijn een contra-indicatie (zie ook rubriek 4.3).

Bradycardie:

Tarka moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met bradycardie.

Neuromusculaire transmissie aandoeningen:

Tarka moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen waarbij de neuromusculaire transmissie is aangedaan (myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndroom, gevorderde Duchenne spierdystrofie).

Desensibilisatie:

Er kunnen zich anafylactoïde reacties ontwikkelen (in sommige gevallen levensbedreigend) bij patiënten die behandeld worden met een ACE-remmer en gelijktijdig gedesensibiliseerd worden tegen dierlijke gifstoffen.

LDL-afereze:

Levensbedreigende anafylactoïde reacties zijn waargenomen bij patiënten die een LDL afereze ondergingen en gelijktijdig een ACE-remmer gebruikten.

Zowel voor aanvang van de behandeling als tijdens de behandeling dient als onderdeel van het onderzoek van de patiënten de nierfunctie te worden beoordeeld.

Het meten van de bloeddruk ter controle van het therapeutische effect van Tarka dient altijd voor de volgende gift te geschieden.

Lactose:

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium:

Dit geneesmiddel bevat 37,3 mg natrium per tablet, overeenkomend met 1,9 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Lithium:

De combinatie van lithium en Tarka wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Bètablokkers:

Wederzijdse versterking van de cardiovasculaire effecten (hogere versterking van de AV-blok, hogere versterking van de verlaging van de hartslag, inductie van hartfalen en versterkte hypotensie). Asymptomatische bradycardia (36 slagen/minuut) met een wandring atriale pacemaker is waargenomen bij een patiënt die gelijktijdig timolol (een beta-adrenerge blokker) oogdruppels en orale verapamil hydrochloride gebruikte (zie rubriek 4.5).

Digoxine

Er is gemeld dat gelijktijdig gebruik van digoxine en verapamil resulteert in hogere digoxine plasmaconcentraties (zie rubriek 4.5). Indien nodig dient de dosering van digoxine verlaagd te worden.

HMG-CoA-reductaseremmers (“Statines”)

De gelijktijdige toediening van verapamil en hoge dosis simvastatine is gerapporteerd dat het risico van myopathie/rhabdomyolyse wordt verhoogd. De dosis simvastatine (en andere statines gemetaboliseerd door CYP3A4, zoals atorvastatine en lovastatine) moet dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap:

Tijdens de zwangerschap dient niet te worden begonnen met het gebruik van ACE-remmers. Tenzij voortzetten van de behandeling met een ACE-remmer strikt noodzakelijk wordt geacht, dienen patiënten die een zwangerschap plannen overgezet te worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvoor een veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap is vastgesteld. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk te worden gestaakt en indien gepast dient alternatieve therapie te worden ingesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Lactatie:

Het gebruik van Tarka wordt niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen kunnen optreden als gevolg van een farmacodynamische of farmacokinetische interactie, of een combinatie van beide. In gevallen waar verschijnselen met zowel farmacodynamische als farmacokinetische interacties geassocieerd zijn, wordt verwezen naar de relevante rubriek.

Niet aanbevolen combinaties:

- *Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen:* Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

- *Kalium sparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers:* Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Tarka worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Tarka met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van Tarka en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

- *Ciclosporine*: Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.
- *Heparine*: Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.
- *Angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren*: De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).
- *Dantroleen*: Gelijktijdig gebruik van verapamil met dantroleen wordt niet aanbevolen.
- *Ivabradine*: Gelijktijdig gebruik met ivabradine is gecontra-indiceerd vanwege het additionele hartslag verlagende effect van verapamil op ivabradine (zie rubriek 4.3).
- *HIV antivirale middelen*: Door de metabole remmende potentie van sommige hiv antivirale middelen, zoals ritonavir, kunnen de plasmaconcentraties van verapamil verhoogd zijn. Voorzichtigheid is geboden of de dosis van verapamil kan worden verlaagd.
- *Lithium*: Er zijn meldingen van zowel toename als afname van de effecten van lithium, bij gelijktijdig gebruik met verapamil. Het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met lithium kan de uitscheiding van lithium verminderen. De serumlithiumspiegels dienen regelmatig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
- *Intraveneuze bètablokkers* dienen niet gelijktijdig met Tarka te worden gebruikt (zie rubriek 4.3). De combinatie van verapamil met bètablokkers kan een sterke verstoring van de AV-geleiding tot gevolg hebben, die in sommige gevallen kan leiden tot ernstige bradycardie; ernstige cardiodepressie kan ook optreden.
- *Colchicine* is een substraat voor zowel CYP3A als voor de efflux transporter, P-glycoproteïne (P-gp). Verapamil is een bekende remmer van CYP3A en P-gp. Wanneer verapamil en colchicine gelijktijdig worden gebruikt, kan remming van P-gp en/of CYP3A door verapamil leiden tot toegenomen blootstelling aan colchicine. Gecombineerd gebruik wordt niet aanbevolen.
- *Goud*: Nitritoïde reacties (symptomen zijn blozen, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en gelijktijdige behandeling met ACE-remmers inclusief Tarka.

Voorzorgen bij gebruik:

- *Antihypertensiva*: Verhoging van het hypotensieve effect van Tarka (zie Farmacokinetische Interacties met verapamil).
- *Diuretica*: Bij patiënten die diuretica gebruiken en met name bij die met een volume- en/of zoutdepletie, kan een overmatige bloeddrukdaling optreden na het starten van een behandeling met een ACE-remmer. De kans op hypotensieve effecten kan verminderd worden door het staken van het diureticum, door toename van het volume of de zoutinname voorafgaand aan het gebruik en door de therapie te beginnen met lage doseringen. Verdere verhogingen van de dosering dienen met voorzichtigheid plaats te vinden.
- *Anesthetica*: Tarka kan de hypotensieve effecten van bepaalde anesthetica versterken.

- *Narcotica/antipsychotica*: Orthostatische hypotensie kan optreden.
- *Kalmeringsmiddelen/antidepressiva*: Zoals voor alle antihypertensiva geldt, is er een verhoogde kans op orthostatische hypotensie wanneer Tarka wordt gecombineerd met zware kalmeringsmiddelen of *imipramine* bevattende antidepressiva (zie Farmacokinetische Interacties met verapamil).
- *Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procainamide*: Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogde kans op leukopenie (zie Farmacokinetische Interacties met verapamil).
- *Cardiodepressieve geneesmiddelen*: Het gelijktijdig gebruik van verapamil en geneesmiddelen die cardiodepressief werken, dat wil zeggen geneesmiddelen die de prikkelvorming en geleiding van het hart remmen (bijv. bètablokkers, anti-aritmica, inhalatie-anesthetica), kan leiden tot ongewenste additieve effecten (zie Farmacokinetische Interacties met verapamil).
- *Kinidine*: Het gelijktijdig gebruik van kinidine en oraal verapamil bij patiënten met hypertrofe (obstructieve) cardiomyopathie heeft in een klein aantal gevallen geleid tot hypotensie en longoedeem (zie Farmacokinetische Interacties met verapamil).
- *Digoxine en digitoxine*: Bij gelijktijdig gebruik van digoxine en verapamil is een verhoging van de digoxinespiegel met 50 tot 75% beschreven. De dosering van digoxine en digitoxine dient daarom verlaagd te worden bij gelijktijdig gebruik met verapamil. Ook is gebleken dat verapamil de totale lichaamsklaring vermindert en de extrarenale klaring van digitoxine met respectievelijk 27% en 29% (zie Farmacokinetische Interacties met verapamil).
- *Dabigatran*: Gelijktijdige toediening van verapamil met dabigatran resulteert naar verwachting in verhoogde plasmaconcentraties dabigatran. Vanwege het risico op bloedingen dient voorzichtigheid te worden betracht. Wanneer dabigatranetexilaat (150 mg) gelijktijdig werd toegediend met oraal verapamil, waren de C_{max} en AUC van dabigatran verhoogd, maar de omvang van deze verandering verschilt afhankelijk van het moment van toediening en de formulering van verapamil. De blootstelling aan dabigatran was verhoogd bij toediening van verapamil 240 mg voor verlengde afgifte (verhoging van C_{max} met ongeveer 90% en van AUC met ongeveer 70%).
Nauwlettend klinisch toezicht wordt aanbevolen wanneer verapamil wordt gecombineerd met dabigatranetexilaat en in het bijzonder bij het optreden van bloedingen, met name bij patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis.
- *Andere directe orale anticoagulantia (DOACs)*: De systemische biologische beschikbaarheid van DOACs, die substraten zijn voor Pgp en/of gemetaboliseerd worden door CYP3A4, zal naar verwachting toegenomen zijn wanneer gelijktijdig verapamil wordt toegediend. Data suggereren een mogelijk toegenomen risico op bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met verdere risicofactoren. Het kan nodig zijn de dosering van de DOAC in combinatie met verapamil te verlagen (zie DOAC productinformatie voor doseerinstructies).
- *Spierrelaxantia*: Het effect van spierrelaxantia (zoals neuromusculaire blokkers) kan versterkt worden.

Houd rekening met:

- *Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)*: Zoals bij alle antihypertensiva kunnen NSAID's (waaronder salicylzuur in hogere doseringen gebruikt als een ontstekingsremmer bijv. voor verlichting van pijn) het antihypertensieve effect van trandolapril verminderen. De bloeddruk dient vaker gecontroleerd te worden als een NSAID wordt toegevoegd of gestopt bij een patiënt die met trandolapril wordt behandeld. Bovendien is

beschreven dat NSAID's en ACE-remmers een additief effect hebben op de verhoging van de serumkaliumspiegels, terwijl de nierfunctie kan verminderen. Deze effecten zijn in principe reversibel en kunnen met name optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

NSAID's waaronder acetylsalicylzuur dienen bij patiënten met hartfalen vermeden te worden tenzij acetylsalicylzuur in lage dosis als plaatjesaggregatieremmer gebruikt wordt. Het gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur met verapamil kan het bijwerkingenprofiel van acetylsalicylzuur versterken (het bloedingsrisico kan toenemen).

- *Antacida*: De biologische beschikbaarheid van ACE-remmers kan verminderd worden.
- *Sympathomimetica*: Het antihypertensieve effect van ACE-remmers kan verminderd worden; de patiënt dient nauwlettend gevolgd te worden om te controleren of het gewenste effect bereikt wordt.
- *Alcohol*: Ethanol versterkt het hypotensieve effect van Tarka.
- *Antidiabetica*: Aanpassing van de dosering van het antidiabeticum of van Tarka kan noodzakelijk zijn in sommige gevallen, met name aan het begin van de therapie vanwege een versterkte daling van het bloedglucose (zie rubriek 4.4).
- *Metformine*: Gelijktijdige toediening van verapamil met metformine kan de werkzaamheid van metformine verminderen.
- *mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*: Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met mTOR-remmers kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties met verapamil:

In vitro onderzoeken naar het metabolisme geven aan dat verapamil wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C18. Verapamil is een bekende remmer van CYP3A4 enzymen en P-gp. Klinisch significante interacties zijn gerapporteerd met remmers van CYP3A4 met verhoging van plasmaspiegels van verapamil als gevolg, terwijl induceerders van CYP3A4 verlaging van plasmaspiegels van verapamil hebben veroorzaakt. Daarom dienen patiënten te worden gecontroleerd op geneesmiddelinteracties. Gelijktijdige toediening van verapamil en een geneesmiddel dat primair gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 of dat een P-gp substraat is, kan geassocieerd worden met verhogingen in geneesmiddelconcentraties. Dit kan zowel de therapeutische effecten als ook de bijwerkingen van het geneesmiddel dat gelijktijdig gegeven wordt, versterken of verlengen. Voorbeelden van dergelijke interacties zijn:

(a) Verapamil kan de plasmaspiegels verhogen van:

- *almotriptan, buspiron, carbamazepine, ciclosporine, digoxine, digitoxine, directe orale anticoagulantia (bijv. Dabigatran, rivaroxaban), doxorubicine, everolimus, glyburide (glibenclamide), imipramine, metoprolol, midazolam, prazosine, propranolol, kinidine, sirolimus, tacrolimus, terazosine en theofylline* en daarmee de kans op toxiciteit van deze stoffen verhogen. Wanneer van toepassing, moet aanpassing van de dosering of extra controle van de plasmaspiegels worden overwogen.
- *HMG-CoA reductaseremmers*: een toename in serumblootstelling is gerapporteerd voor simvastatine (gemetaboliseerd door CYP3A4) bij gelijktijdig gebruik met verapamil. Het is gerapporteerd dat het gelijktijdig gebruik van verapamil en hoge doses simvastatine de kans op myopathie/rhabdomyolyse verhoogt. De dosering van simvastatine (en andere statines die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 zoals atorvastatine en lovastatine) dient dienovereenkomstig te worden aangepast.

(b) Plasmaspiegels van verapamil kunnen worden verhoogd door:

- *atorvastatine, cimetidine, claritromycine, erythromycine en telithromycine.*
 - *Grapefruitsap* kan de plasmaspiegel van verapamil (één van de componenten van Tarka) verhogen. Grapefruitsap dient daarom niet samen met Tarka ingenomen te worden.
- (c) Plasmaspiegels van verapamil kunnen worden verlaagd door:
- *Fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, sulfinpyrazon en Sint-Janskruid.*

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is vooralsnog niet overtuigend; een kleine toename in risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij voortgezette behandeling met een ACE-remmer absoluut noodzakelijk wordt geacht, dienen patiënten die zwanger willen worden te worden overgezet op alternatieve antihypertensieve behandeling, waarvoor een veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap is vastgesteld. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE remmers onmiddellijk te worden gestaakt en indien gepast dient alternatieve therapie te worden ingesteld.

Van blootstelling aan een ACE-remmer gedurende het tweede en derde trimester is bekend dat het bij de mens leidt tot schadelijke effecten op de foetus (verminderde nierfunctie, oligohydramnie, vertraagde verbening van de schedel) en schadelijke effecten op de pasgeborene (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). In geval er blootstelling aan een ACE-remmer zou zijn opgetreden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Kinderen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt, dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Verapamil kan de contracties remmen indien het aan het einde van de zwangerschap gebruikt wordt. Op basis van de farmacologische eigenschappen kunnen ook foetale bradycardie en hypotensie niet worden uitgesloten.

Borstvoeding

Verapamil wordt bij de mens in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen gegevens bekend met betrekking tot het gebruik van trandolapril tijdens borstvoeding.

Het gebruik van Tarka wordt niet aanbevolen en alternatieve behandelingen met een beter bekend veiligheidsprofiel worden aangeraden voor vrouwen die borstvoeding geven, met name wanneer het een pasgeborene of te vroeg geborene betreft.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd.

Tarka heeft geen of een verwaarloosbaar effect op het vermogen om te rijden of machines te bedienen. Echter kan een effect niet worden uitgesloten, aangezien bijwerkingen zoals duizeligheid en vermoeidheid zich kunnen voordoen. Alcohol kan het effect versterken (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen van Tarka komen overeen met de bijwerkingen die bekend zijn voor de afzonderlijke componenten of de respectievelijke geneesmiddelklasse. De meest voorkomende bijwerkingen zijn: hoesten, hoofdpijn, obstipatie, vertigo, duizeligheid en opvliegers (zie tabel hieronder).

Tabeloverzicht van de bijwerkingen

Bijwerkingen die spontaan zijn gemeld of zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken, evenals bijwerkingen die nog niet gemeld zijn met Tarka maar in het algemeen aanvaard zijn als toe te schrijven aan ACE-remmers of fenylalkylamine calciumkanaalblockers, worden omschreven in de volgende tabel. Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen vermeld in frequentiegroepen, die als volgt zijn gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Herpes simplex	Bronchitis	Bovenste luchtweginfectie; Keelholteontsteking; Sinusitis*; Rhinitis*; Glossitis*; Urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Pancytopenie; Leukopenie; Trombocytopenie	Agranulocytose; Verminderd hemoglobine*; Verminderd hematocriet*; Hemolytische anemie* ¹
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoelighed			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperlipidemie	Anorexie		Toegenomen eetlust; Hyperkaliëmie; Hypercholesterolemie; Hyperglycemie; Hyponatriëmie; Hyperurikemie; Jicht; Enzym afwijking
Psychische stoornissen				Depressie; Nervositeit; Angst; Agressie; Slapeloosheid	Slaapstoornis*; Hallucinaties; Verminderde libido; Verwarring*
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn; Duizeligheid	Tremor; Slaperigheid	Syncope	Cerebrale bloeding;	TIA (transient ischemic attack)*;

Orgaansysteem	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
				Bewustzijnsverlies; Verminderd evenwicht; Hyperesthesie; Paresthesie; Smaakverandering	Cerebrovasculair accident (CVA); Myoclonus; Migraine; Extrapiramidale stoornis** ⁸ ; Verlamming (tetraparese) ** ⁶
Oogaandoeningen				Abnormaal zien; Wazig zien	Blefaritis; Conjunctivaal oedeem; Oogaandoening
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo				Tinnitus*
Hartaandoeningen	Eerstegraads AV-blok	Palpitaties		Angina pectoris; Bradycardie; Tachycardie; Atriumfibrilleren; Hartfalen; Hartstilstand	Myocardinfarct* ² ; Tweede en derdegraads AV-blok; Sinus bradycardie; Sinus arrest; Asystolie; Aritmie* ² ; Ventriculaire tachycardie; Myocardischemie; Afwijkend elektrocardiogram
Bloedvataandoeningen	Hypotensie ⁷ ; Orthostatische hypotensie; Shock; Blozen; Opvliegers			Fluctuatie van de bloeddruk	Hypertensie; Angiopathie; Perifere bloedvataandoening; Spataders
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoesten			Astma; Dyspneu; Sinus congestie	Bronchospasmen*; Bovenste luchtwegontsteking; Bovenste luchtwegcongestie; Productieve hoest; Keelontsteking; Orofaryngeale pijn;

Orgaansysteem	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
					Epistaxis; Ademhalings- aandoening
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Obstipatie	Misselijkheid; Diarree; Buikpijn; Gastro- intestinale aandoening		Braken; Droge keel; Droge mond; Pancreatitis	Buikklasten; Indigestie*; Gastritis; Winderigheid; Gingiva hyperplasie** ⁵ ; Hematamesis; Ileus*; Intestinaal angio- oedeem*; Glossitis*
Lever- en galaandoeningen		Afwijkende leverfunctie- testen	Hyperbiliru- binemie	Hepatitis; Geelzucht; Cholestase	Cholestatische geelzucht*
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Huiduitslag; Pruritus; Gezichts- oedeem; Verhoogde transpiratie	Alopecia; Huidaan- doening	Angio- oedeem; Erythema multiforme; Psoriasis; Dermatitis; Urticaria	Stevens-Johnson syndroom; Toxische epidermale necrolyse ³ ; Erytromelalgie**; Purpura; Eczeem; Acne; Droge huid
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen				Artralgie; Myalgie; Spierzwakte	Rugpijn; Pijn in de extremiteten; Botpijn; Osteoarthritis; Spierspasmen; Myasthenia gravis** ⁸
Nier- en urine- aandoeningen		Polyurie	Azotemie	Acuut nierfalen*	Pollakisurie
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen				Erectie- stoornis; Gynaecomas- tie	Galactorroe**
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Pijn op de borst		Oedeem; Perifeer oedeem; Asthenie; Moeheid	Koorts; Abnormaal gevoel; Malaise

Orgaansysteem	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Onderzoeken				Verhoogde transaminasen; Verhoogde alkalische fosfatase; Verhoogde lactaatdehydrogenase; Verhoogd lipase; Verhoogd kaliumgehalte; Verhoogd immunoglobuline; Verhoogd gamma-glutamyltransferase	Verhoogd creatine in het bloed ^{*4} ; Verhoogd bloedureumgehalte ^{*4} ; Verhoogd bloedprolactine**

*Geeft de ADR klasse aan van ACE-remmers.

**Geeft bijwerkingen aan die nog niet zijn gemeld in relatie met Tarka, maar die algemeen aanvaard zijn als toe te schrijven aan fenylalkylamine calciumkanaalblockers.

¹Haemolytische anemie is gemeld bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie.

²Individuele gevallen van aritmie en myocardinfarct zijn gemeld bij ACE-remmers in combinatie met hypotensie.

³Overgevoeligheid, zoals toxische necrolyse, kan gepaard gaan met koorts, myalgie, artralgie, eosinofilie en/of antinucleaire antilichaam verhoogd.

⁴Vooral in aanwezigheid van nierfalen, hartfalen en renovasculaire hypertensie. Deze verhogingen zijn echter reversibel na het stop zetten.

⁵Na langdurige behandeling, zeer zeldzaam en reversibel na stopzetting van de behandeling.

⁶Er is geen enkele postmarketing melding van verlamming (tetraparese) geassocieerd met het gecombineerde gebruik van verapamil en colchicine geweest. Gecombineerd gebruik van verapamil en colchicine wordt afgeraden (zie ook rubriek 4.5).

⁷Symptomatische of ernstige hypotensie is incidenteel opgetreden na het starten van de behandeling met ACE-remmers. Dit komt vooral voor bij bepaalde risicogroepen, zoals patiënten met gestimuleerde renine-angiotensine-aldosteron systeem. Hypotensie bij patiënten met angina pectoris of cerebrovasculaire aandoening behandeld met verapamil kan leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

⁸In enkele gevallen kan er een extrapyramidale aandoening (zoals de ziekte van Parkinson, choreoathetosis, dystonie) voorkomen. Ervaring tot nu toe heeft aangetoond dat deze symptomen verdwijnen op het moment dat gestopt wordt met het geneesmiddel. Er zijn op zich zelf staande meldingen van myasthenia gravis, myasthenisch syndroom (zoals het Lambert-Eaton syndroom) en gevorderde gevallen van Duchenne spierdystrofie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

De hoogste dosering die bij klinisch onderzoek werd gebruikt, is 16 mg trandolapril. Bij deze dosering deden zich geen intolerantieverschijnselen voor.

Bij overdosering met Tarka kunnen de volgende verschijnselen zich voordoen als gevolg van de verapamilcomponent: hypotensie, bradycardie, AV-blok, asystolie en negatieve inotropie, en acute respiratory distress-syndroom. Er zijn gevallen van overlijden als gevolg van overdosering opgetreden.

Bij overdosering met Tarka kunnen de volgende verschijnselen zich voordoen als gevolg van de ACE-remmer component: ernstige hypotensie, shock, stupor, bradycardie, verstoring van elektrolyten, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpaties, duizeligheid, angst en hoesten.

Behandeling:

Na inname van een overdosis Tarka tabletten dient algehele darmlavage te worden overwogen. Verdere absorptie van in het maagdarmkanaal aanwezige verapamil dient te worden voorkomen door maagspoeling, toediening van een adsorbens (geactiveerde koolstof) en een laxans.

Behalve algemene maatregelen voor het tegengaan van ernstige hypotensie (bijv. shock), te weten het in stand houden van een adequaat circulerend volume met plasma of plasmavervangers, kan inotropische ondersteuning met geneesmiddelen, zoals dopamine, dobutamine of isoprenaline worden toegepast.

Behandeling van een overdosering met Tarka dient ondersteunend te zijn. Toediening van parenteraal calcium, bèta-adrenerge stimulering en gastrointestinale irrigatie zijn toegepast als behandeling van de overdosis met de verapamilhydrochloridecomponent. Vanwege de mogelijkheid van vertraagde absorptie van het verapamilgedeelte met vertraagde afgifte, kan het nodig zijn dat patiënten tot 48 uur geobserveerd en gehospitaliseerd worden. Verapamilhydrochloride kan niet worden verwijderd d.m.v. hemodialyse.

De aanbevolen behandeling van een trandolapril overdosis is intraveneuze infusie van fysiologische zoutoplossing. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden gelegd. Indien beschikbaar, kan behandeling met angiotensine II infusie en/of intraveneuze catecholamines ook worden overwogen. Als de inname recent heeft plaatsgevonden, neem dan maatregelen om trandolapril te elimineren (bijv. emesis, maagspoeling, toediening van een adsorbens en natriumsulfaat). Het is onbekend of trandolapril (of de actieve metabooliet trandolapriilaat) verwijderd kan worden d.m.v. hemodialyse. Behandeling met een pacemaker is geïndiceerd voor therapieresistente bradycardie. Vitale signalen, serumelektrolyt en creatinineconcentraties moeten frequent gecontroleerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: trandolapril en verapamil.
ATC code: C09BB10.

Tarka is een vaste combinatie van de hartfrequentie verlagende calciumantagonist verapamil en de ACE-remmer trandolapril.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Verapamil

Het farmacologische effect van verapamil berust op een remming van de influx van calciumionen door de slow channels van de celmembraan van gladde spiercellen in de bloedvatwand en van de prikkelgeleidende en contractiele cellen in het hart.

Het werkingsmechanisme van verapamil leidt tot de volgende effecten:

1. Arteriële vaatverwijding.

Verapamil vermindert in het algemeen de arteriële druk tijdens rust en bij een gegeven inspanningsniveau door verwijding van de perifere arteriolen.

Door de afname van de totale perifere weerstand (vermindering van de afterload) worden de zuurstofbehoefte en het energieverbruik van het myocard verminderd.

2. Vermindering van de contractiliteit van de hartspier.

Het negatief inotrope effect van verapamil kan worden gecompenseerd door afname van de totale perifere weerstand.

Het geïndexeerde hartminuutvolume neemt niet af, tenzij er al een verminderde linkerventrikelfunctie bestaat.

De sympathische regelbaarheid van het hart wordt niet door verapamil beïnvloed, omdat de bèta-receptoren niet worden geblokkeerd.

Dit betekent tevens dat spastische bronchitis en aanverwante aandoeningen niet tot de contra indicaties van verapamil behoren.

Trandolapril

Trandolapril onderdrukt het plasma renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAS). Renine is een endogeen enzym dat door de nieren gesynthetiseerd wordt en vrijkomt in de circulatie waar het angiotensinogeen omzet in angiotensine I, een relatief inactief decapeptide. Angiotensine I wordt dan door het angiotensine convertend enzym, een peptidyl-dipeptidase, omgezet in angiotensine II. Angiotensine II is een krachtige vaatvernauwer, verantwoordelijk voor arteriële vasoconstrictie en verhoogde bloeddruk. Tevens zet het de bijnier aan tot het afscheiden van aldosteron. Remming van ACE resulteert in een verlaagd plasma angiotensine II, waardoor de vaatvernauwing verminderd en de aldosteronsecretie verlaagd wordt. Hoewel dit laatstgenoemde effect klein is, kan een lichte stijging van de serumkaliumconcentratie optreden, tezamen met een verlies aan vocht en natrium. Het wegvallen van de negatieve terugkoppeling van angiotensine II op de reninesecretie resulteert in een toename van de plasmarenine activiteit.

Een andere functie van het convertend enzym is het omzetten van het krachtige vasodepressieve kinine-peptide bradykinine in inactieve metabolieten. Remming van het ACE leidt daardoor tot een verhoogde activiteit van zowel het circulerende als het lokale kallikreïne-kinine systeem, hetgeen bijdraagt aan de perifere vaatverwijding door activering van het prostaglandinesysteem. Het is mogelijk dat dit werkingsmechanisme betrokken is bij de hypotensieve effecten van ACE-remmers en verantwoordelijk is voor bepaalde bijwerkingen. Toediening van ACE-remmers aan patiënten met hypertensie leidt in zowel liggende als staande positie tot een zelfde verlaging van de bloeddruk, zonder dat een compensatoire verhoging van de hartfrequentie optreedt. De perifere vaatweerstand wordt verminderd met hetzij geen verandering hetzij een verhoging van de cardiac output.

Er is een toename van de doorbloeding van de nier en de glomerulaire filtratiesnelheid is

meestal onveranderd. Bij sommige patiënten kan het enkele weken duren alvorens de optimale verlaging van de bloeddruk bereikt wordt. Het antihypertensieve effect blijft gehandhaafd gedurende langdurige behandeling. Het plotseling staken van de therapie leidt niet tot een snelle verhoging van de bloeddruk.

Het bloeddrukverlagende effect van trandolapril wordt één uur na toediening merkbaar en houdt tenminste 24 uur aan, zonder dat het circadiane ritme van de bloeddruk wordt beïnvloed.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tarka

Noch dierexperimenteel noch bij gezonde vrijwilligers kon een interactie tussen verapamil en trandolapril vastgesteld worden voor wat betreft farmacokinetiek of beïnvloeding van het renine-angiotensine systeem. De waargenomen synergie moet daarom uitgelegd worden als complementaire farmacodynamiek van beide stoffen.

In klinisch onderzoek was Tarka effectiever in het verlagen van een verhoogde bloeddruk dan elk van de individuele actieve bestanddelen afzonderlijk.

Aanvullende studies bij patiënten met hypertensie:

Effecten waargenomen bij hypertensieve patiënten met coronaire hartziekte:

De onafhankelijk gepubliceerde studie INternational VERapamil SR-trandolapril STudy (INVEST), een gerandomiseerd, open label programma met geblindeerd eindpunt, evalueerde de mortaliteits- en morbiditeitsuitkomsten van een op verapamil SR gebaseerde behandeling vergeleken met een op atenolol gebaseerde behandeling bij 22.576 patiënten van 50 jaar of ouder met bekende hypertensie en coronaire hartziekte. Personen konden in beide groepen getitreerd worden tot de maximaal te verdragen dosis en/of konden antihypertensieve medicatie extra krijgen, die niet aan de studie gerelateerd was. Trandolapril werd aanbevolen aan alle patiënten met nierfunctiestoornis, diabetes of hartfalen, onafhankelijk van de behandelgroep. De gemiddelde follow-up was 2,7 jaar. De op verapamil gebaseerde strategie was equivalent aan de atenolol gebaseerde strategie voor wat betreft preventie van mortaliteit door alle oorzaken, myocardinfarct of beroerte bij patiënten met hypertensie en coronaire hartziekte. De twee jaar bloeddrukcontrole was gelijk tussen de groepen. Meer dan 80% van de patiënten hadden 2 of meer geneesmiddelen nodig om de beoogde bloeddrukdoelstellingen te behalen. Trandolapril werd gebruikt in de op verapamil gebaseerde strategie bij 63% van de patiënten en door 52% in de op atenolol gebaseerde strategie. Meer dan 70% van de totale INVEST populatie bereikte een beoogde bloeddruk van < 140/90 mm Hg. Hoog risico patiënten, zoals degene met diabetes of nieraandoening, moesten een lagere bloeddruk bereiken om als onder controle te worden beschouwd. In totaal werden weinig bijwerkingen gemeld en de frequentie was overeenkomstig tussen de behandelingsstrategieën.

Overige studies

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET – ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D – The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun

overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tarka tabletten zijn film-omhuld en bestaan uit een laag welke ontworpen is voor de gereguleerde afgifte van verapamilhydrochloride en een aparte laag bedoeld voor de directe afgifte van trandolapril.

Verapamil

Verapamil hydrochloride is een racemisch mengsel bestaande uit gelijke delen van de R-enantiomeer en de S-enantiomeer. Verapamil wordt uitgebreid gemetaboliseerd.

Absorptie:

Ongeveer 90% van oraal toegediend verapamil wordt geabsorbeerd. Door een groot hepatisch first-pass effect bedraagt de biologische beschikbaarheid gemiddeld 22% en toont een grote variatie (10-35%). Na herhaalde toediening kan de biologische beschikbaarheid oplopen tot gemiddeld 30%.

De biologische beschikbaarheid van verapamil en norverapamil wordt niet significant door de aanwezigheid van voedsel beïnvloed.

Distributie:

Verapamil wordt uitgebreid gedistribueerd naar de lichaamweefsels en heeft een verdelingsvolume van 1,8 – 6,8 l/kg bij gezonde vrijwilligers. Maximale plasmaspiegels worden gemiddeld na 4 uur bereikt. Voor norverapamil worden de maximale plasmaspiegels na ongeveer 6 uur bereikt. Na herhaalde toediening van een eenmaal daagse dosering wordt de steady state in 3 tot 4 dagen bereikt. De plasma eiwitbinding van verapamil bedraagt ongeveer 90%.

Biotransformatie:

Bij gezonde mensen wordt oraal toegediend verapamil hydrochloride uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, waarvan 12 metabolieten zijn geïdentificeerd, de meeste alleen in zeer kleine hoeveelheden. De belangrijkste metabolieten zijn geïdentificeerd als verschillende N- en O-gedealkyleerde producten van verapamil. Van deze metabolieten heeft alleen norverapamil een merkbaar farmacologisch effect (ongeveer 20% van de oorspronkelijke verbinding), hetgeen werd waargenomen in een studie met honden.

Eliminatie:

De eliminatiehalfwaardetijd na herhaalde toediening bedraagt gemiddeld 8 uur. 3 tot 4% van het via de nieren uitgescheiden geneesmiddel wordt als onveranderd geneesmiddel uitgescheiden. In de vorm van metabolieten wordt 70% via de urine en 16% met de feces uitgescheiden. De totale klaring van verapamil is bijna net zo hoog als de doorbloeding van de lever, ongeveer 1 l/uur/kg (spreiding: 0,7-1,3 l/uur/kg).

Norverapamil, één van de twaalf in urine geïdentificeerde metabolieten, heeft 10 tot 20% van de farmacologische activiteit van verapamil. Ongeveer 6% van de dosis wordt in de vorm van deze metaboliet uitgescheiden. Tijdens de steady-state zijn norverapamilspiegels vergelijkbaar met verapamilspiegels.

Ouderen: Veroudering kan invloed hebben op de farmacokinetiek van verapamil die gegeven is aan patiënten met hypertensie. De eliminatiehalfwaardetijd kan bij ouderen verlengd zijn. Het bloeddrukverlagende effect van verapamil bleek niet leeftijd-gerelateerd te zijn.

Verminderde nierfunctie: De kinetiek van verapamil wordt niet door nierfunctiestoornissen beïnvloed. Verapamil en norverapamil worden niet significant verwijderd door hemodialyse.

Verminderde leverfunctie: Bij patiënten met levercirrose neemt de biologische beschikbaarheid toe en is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. Bij patiënten met een gecompenseerde leverfunctiestoornis is de farmacokinetiek van verapamil echter ongewijzigd. De eliminatie van verapamil wordt niet door de nierfunctie beïnvloed.

Pediatrische patiënten: Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek bij pediatrische patiënten. Na intraveneuze toediening was de gemiddelde halfwaardetijd van verapamil 9,17 uur en de gemiddelde klaring was 30 l/uur, terwijl het bij een volwassene van 70 kg ongeveer 70 l/uur is. Steady-state plasmaconcentraties lijken na orale toediening iets lager te zijn bij pediatrische patiënten vergeleken met die bij volwassenen.

Trandolapril

Absorptie:

Trandolapril wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De absorptie is 40 tot 60% en onafhankelijk van de aanwezigheid van voedsel.

Na ongeveer 30 minuten worden maximale plasmaconcentraties bereikt.

Distributie:

Trandolapril verdwijnt zeer snel uit het plasma met een halfwaardetijd van minder dan één uur.

De maximale plasmaconcentratie van trandolapriilaat wordt na 4 tot 6 uur bereikt.

Trandolapriilaat bindt voor meer dan 80% aan plasma eiwit. Trandolapriilaat wordt met een hoge affiniteit gebonden aan het angiotensine convertend enzym en dit is een verzadigbaar proces. Het grootste deel van het circulerende trandolapriilaat wordt volgens een onverzadigbaar proces gebonden aan albumine. Na herhaalde toediening van trandolapril in een eenmaal daagse dosering wordt zowel bij gezonde vrijwilligers als bij jongere en oudere hypertensiepatiënten de steady-state bereikt na ongeveer vier dagen.

De effectieve halfwaardetijd die uit accumulatie is berekend ligt tussen 16 en 24 uur.

Biotransformatie:

Trandolapril wordt gehydrolyseerd in plasma tot trandolapriilaat, een specifieke angiotensine convertend enzym (ACE) remmer. De hoeveelheid trandolapriilaat die gevormd wordt, is niet afhankelijk van voedselconsumptie.

Eliminatie:

Van een toegediende dosis trandolapril wordt 10-15% als onveranderd trandolapriilaat in de urine uitgescheiden. Na orale toediening van radioactief gemerkt trandolapril wordt een derde van de radioactiviteit in de urine aangetroffen en twee derde in de feces.

De renale klaring van trandolapriilaat is lineair gecorreleerd aan de creatinineklaring.

Verminderde nierfunctie: De plasmaconcentraties van trandolapriilaat zijn significant hoger bij patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min. Na herhaalde toediening aan patiënten met een chronische nierfunctiestoornis, wordt echter eveneens na vier dagen een steady state bereikt, onafhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie.

Verminderde leverfunctie: Bij patiënten met levercirrose kan de trandolaprilplasmaconcentratie tienmaal hoger zijn dan bij gezonde vrijwilligers. De plasmaconcentratie en de renale uitscheiding van trandolapriilaat zijn eveneens hoger bij cirrotische patiënten, echter in mindere mate.

De trandolapril(aat)kinetiek is onveranderd bij patiënten met een gecompenseerde leverfunctiestoornis.

Pediatriese patiënten: De trandolapril farmacokinetiek is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Tarka

Aangezien er geen kinetische interacties bekend zijn tussen verapamil en trandolapril of trandolapriilaat, zijn de afzonderlijke farmacokinetische parameters van beide werkzame stoffen ook van toepassing op het combinatieproduct.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxische effecten zijn bij dieren alleen waargenomen bij blootstelling aan een hoeveelheid die zodanig ruim boven de maximale humane blootstelling ligt, dat elke reden tot bezorgdheid over de humane veiligheid te verwaarlozen is. Genotoxiciteitstesten toonden geen bijzonder gevaar voor de mens aan.

Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat ACE-remmers een nadelige invloed hebben op de laat-foetale ontwikkeling, resulterend in foetale sterfte en aangeboren afwijkingen van met name de schedel. Schadelijke effecten op de foetus, intra-uteriene groeivertraging en niet-gesloten ductus arteriosus zijn ook gerapporteerd. Men vermoedt dat deze afwijkingen deels het gevolg zijn van de farmacologische werking van de actieve bestanddelen en mogelijk samenhangen met de door de ACE-remmer veroorzaakte oligohydramnie. De afwijkingen kunnen ook deels het gevolg zijn van ischemie door hypotensie bij de moeder en afnames van de foetale en placentale bloeddorstrooming en zuurstof/voedingsstofafgifte aan de foetus.

Er is geen bewijs voor tumorverwekkend vermogen van trandolapril of verapamil.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ingrediënten van de tabletkern

Verapamillaag:

- microkristallijne cellulose
- natriumalgiinaat
- povidon
- magnesiumstearaat

Trandolaprillaag:

- maïszetmeel

- lactosemonohydraat
- povidon
- hypromellose
- natriumstearylumaraat

Ingrediënten van de tablet coating

- hypromellose
- hydroxypropylcellulose
- macrogol 400
- macrogol 6000
- talk
- watervrij colloïdaal siliciumdioxide
- natriumdocusaat
- titaandioxide, (E171)
- ijzeroxide, rood (E172)
- ijzeroxide, geel (E172)
- ijzeroxide, zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante, kleurloze PVC/PVDC-aluminium blisterverpakking.
Verpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56, 98, 280 tabletten met gereguleerde afgifte.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 31430

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 September 2005.

Datum van laatste hernieuwing: 16 maart 2010.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 6 februari 2025