

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Tarka® 180/2 mg Film Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin maddeler:

Her film tablet, 180 mg verapamil hidroklorür ve 2 mg trandolapril içerir.

**Yardımcı maddeler:** Mısır nişastası 74.3 mg, laktoz monohidrat 107.0 mg, povidon 46.7 mg, hipromelloz 4.0 mg, sodyum stearil fumarat 2.0 mg, mikrokristalize selüloz 59.1 mg, sodyum aljinat 240.0 mg, magnezyum stearat 2.4 mg

**Film kaplama maddeleri:** Hipromelloz (Süstitüsyon tip 2910, viskozite: 6 mPa.s) 11.608 mg, hipromelloz (Süstitüsyon tip 2910, viskozite: 15 mPa.s) 1.152 mg, hidroksi propil selüloz 1.152 mg, polietilen glikol 400 1.80 mg, polietilen glikol 6000 0.322 mg, talk 1.878 mg, koloidal anhidr silika 0.030 mg, dokusat sodyum 0.030 mg, titanyum dioksit (E171) 1.912 mg, kırmızı demir oksit (E172) 0.112 mg, sarı demir oksit (E172) 0.002 mg, siyah demir oksit (E172) 0.002 mg.

İçerikte bulunan laktoz ve sodyum hakkında uyarı için, ayrıca Bkz: 4.4.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet, pembe renkli.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Tarka® Film Tablet hipertansiyon tedavisinde endikedir. Monoterapinin yeterli olmadığı durumlarda kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### *Yetişkinler:*

##### **Pozoloji**

Önerilen doz, günde bir kez, sabahları kahvaltıdan önce, kahvaltıyla birlikte ya da kahvaltıdan sonra alınan bir Tarka® Film Tablet'tir.

##### **Uygulama sıklığı**

Günde bir kez.

### **Uygulama süresi**

Hipertansiyon kronik bir hastalık olduğu için, Tarka® genellikle uzun süreler reçete edilen bir ilaçtır ve kullanım süresi tedavi eden doktorun görüşüne bağlıdır.

### **Uygulama şekli**

Tarka® Film Tablet bütün olarak yutulmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

*Böbrek yetmezliği:* Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz uyarlaması önerilmektedir. Orta dereceli renal bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Ağır böbrek bozukluğunda ise kontrendikedir (bkz. Kontrendikasyonlar ve Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

*Karaciğer yetmezliği:* Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar gündeme getirilmelidir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda özel bir dikkat ve yakından gözlem gereklidir. Ağır karaciğer bozukluğunda kullanılması önerilmemektedir ve karaciğer sirozu ile birlikte asidi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Kontrendikasyonlar ve Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

*Pediyatrik popülasyon:* Tarka® çocuklarda ve ergenlerde (<18 yaş) kontrendikedir.

*Geriyatrik popülasyon:* Tarka® sadece kısıtlı sayıda yaşlı hipertansif hasta üzerinde incelenmiştir.

Farmakokinetik veriler Tarka®'nın sistemik yararlanımının, genç hipertansiflere kıyasla yaşlılarda daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bazı yaşlı hastalarda kan basıncını azaltıcı etki diğerlerinden daha güçlü olabilir. Tedavi başlangıcında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

**Tarka® Film Tablet kullanımı aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:**

- Trandolapril ya da herhangi başka bir ADE inhibitörü ve/veya verapamile karşı, ayrıca ilacın içinde bulunan yardımcı maddelere karşı bilinen aşırıduyarlık,
- Daha önce bir ADE inhibitör tedavisiyle ilişkili anjiyonörotik ödem öyküsü,
- Herediter/idiyopatik anjiyonörotik ödem,
- Kardiyojenik şok,
- Yakın geçmişte komplikasyonlu miyokard enfarktüsü,
- Pacemaker olmaksızın ikinci ya da üçüncü derece AV blok,
- SA blok,
- Pacemaker olmaksızın hasta sinüs sendromu,
- Konjestif kalp yetmezliği,
- Bir aksesuar iletim yolu ile ilişkili atriyal fibrilasyon/flutter (örn. WPW sendromu),
- Ağır böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi < 10 ml/dk),
- Diyaliz,
- Karaciğer sirozu ile birlikte assit,
- Aort ya da mitral stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati,
- Primer aldosteronizm,
- Gebelik,

- Laktasyon,
- Çocuklarda kullanım (< 18 yaş)

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Semptomatik hipotansiyon:** Tarka<sup>®</sup>, belirli koşullar altında zaman zaman semptomatik hipotansiyona yol açabilir. Bu risk uyarılmış bir renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine sahip (örn. diüretik kullanımı, düşük sodyumlu diyet, diyaliz, diyare veya kusmaya bağlı hacim ya da tuz eksikliği; sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, renovasküler hipertansiyon) olan hastalarda yüksektir.

Bu gibi hastalarda öncelikle hacim ya da tuz eksikliğinin düzeltilmesi gerekir ve tedavi tercihen bir hastane ortamında başlatılmalıdır. Titrasyon sırasında hipotansiyon geçiren hastalar sırt üstü yatırılmalıdır; bu gibi hastalarda oral sıvı desteği ya da intravenöz fizyolojik serum uygulamasıyla hacim genişletilmesine gerek duyulabilir. Kan hacmi ve basıncı etkili bir şekilde düzeltildikten sonra Tarka<sup>®</sup> tedavisine genellikle devam edilebilir.

**Kalp yetmezliği:** Verapamil bileşeninden dolayı Tarka<sup>®</sup>, ciddi ventriküler bozukluğu (örn. ejeksiyon fraksiyonu %30'un altında, pulmoner wedge basıncı 20 mm Hg'dan yüksek, ya da şiddetli kalp yetmezliği belirtileri) olan hastalarda, ayrıca herhangi bir derecede ventrikül fonksiyon bozukluğu bulunan ve beta adrenerjik bloker almakta olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**Böbrek fonksiyon bozukluğu:** Orta dereceli renal bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir (bkz. Kontrendikasyonlar).

Tarka<sup>®</sup> renal disfonksiyonlu hastalarda hiperkalemi oluşturabilir.

Özellikle önceden beri böbrek fonksiyon bozukluğu ya da konjestif kalp yetmezliği olan hastaların böbrek fonksiyonlarında akut kötüleşme (akut böbrek yetmezliği) ortaya çıkabilir.

Tarka<sup>®</sup> ile sekonder hipertansiyon ve özellikle renovasküler hipertansiyon tablolarında yeterli deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, özellikle bilateral renal arter stenozu olan hastalar ya da işlevsel tek böbreklerinde unilateral renal arter stenozu olan kişiler (örn. böbrek transplantasyonu hastaları) böbrek fonksiyonlarının akut olarak kaybedilmesi tehlikesi altında olduğundan, bu gibi hastalara Tarka<sup>®</sup> uygulanmamalıdır.

Önceden belirgin bir böbrek hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda trandolapril bir diüretik ile birlikte verildiğinde kan üre azotu ve serum kreatinin değerlerinde yükselme görülebilir.

**Proteinüri:** Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya göreceli olarak yüksek dozlarda ADE inhibitörleri almakta olan hastalarda proteinüri ortaya çıkabilir.

**Karaciğer fonksiyon bozukluğu:** Trandolapril aktif formuna karaciğerde metabolize olan bir ön-ilaç olduğu için, karaciğer bozukluğu olan hastalarda özel bir dikkat ve yakından gözlem gereklidir.

**Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu:** Bu hastalarda yeterli terapötik deneyim bulunmaması nedeniyle, Tarka<sup>®</sup> kullanılması önerilemez. Tarka<sup>®</sup> karaciğer sirozu ile birlikte asidi olan hastalarda kontrendikedir.

**Anjiyonörotik ödem:** ADE inhibitörleri (örn. trandolapril gibi) ender olarak, yüz, ekstremiteler, dil, glottis ve/veya larinksin şişmesini içeren anjiyonörotik ödeme neden

olabilir. Anjiyonörotik ödem geçirmekte olan hastalarda trandolapril tedavisi derhal durdurulmalı ve bu hastalar ödem geçinceye kadar izlenmelidir.

Yüz ile sınırlı anjiyonörotik ödem sıklıkla kendiliğinden iyileşir. Sadece yüzü değil ama aynı zamanda glottisi de tutan ödem, havayolu obstrüksiyonu riski nedeniyle, hayatı tehdit edici nitelikte olabilir.

Siyah olmayan hastalara kıyasla, ADE inhibitörleriyle tedavi edilen siyah hastalarda daha yüksek bir anjiyoödem sıklığı bildirilmiştir.

Dil, glottis ya da larinksli tutan anjiyonörotik ödem tablosu, diğer uygun terapötik önlemler ile birlikte, 0.3-0.5 ml epinefrin çözeltisinin (1:1000) subkütan yoldan derhal uygulanmasını gerektirir.

İdiyopatik anjiyonörotik ödem öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, ve anjiyonörotik ödem bir ADE inhibitörüne karşı advers reaksiyon olarak gelişmiş ise Tarka® kontrendikedir (bkz. Kontrendikasyonlar).

**Nötropeni/Agranülositoz:** Nötropeni riski doz ve tip ile ilişkili gibi görünmektedir ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Komplike olmayan hastalarda ender olarak görülür, ama belli bir derecede böbrek bozukluğu olan, ve özellikle böbrek bozukluğu örneğinin sistemik lupus eritematozus, skleroderma gibi kollajen vasküler hastalıklar ile ilişkili olan, ayrıca immünosupresif ajanlar ile tedavi gören hastalarda ortaya çıkabilir. ADE inhibitörüne son verildikten sonra geri dönüşümlüdür.

**Öksürük:** ADE inhibitörleriyle tedavi sırasında prodüktif olmayan, kuru bir öksürük ortaya çıkabilir; ilaç bırakıldıktan sonra kaybolur.

**Hiperkalemi:** ADE inhibitörleriyle tedavi sırasında, özellikle böbrek yetmezliği ve/veya kalp yetmezliği varlığında, hiperkalemi ortaya çıkabilir. Potasyum destek preparatları ya da potasyum tutucu diüretikler, plazma potasyumunda belirgin artışlara yol açabilecekleri için, genel olarak önerilmemektedir. Sözü edilen ajanların birlikte kullanımı uygun görülüyorsa, serum potasyumu sık aralarla izlenerek kullanılmalıdır.

**Yaşlılar:** Tarka sadece kısıtlı sayıda yaşlı hipertansif hasta üzerinde incelenmiştir. Farmakokinetik veriler Tarka'nın sistemik yararlanımının, genç hipertansiflere kıyasla yaşlılarda daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bazı yaşlı hastalarda kan basıncını azaltıcı etki diğerlerinden daha güçlü olabilir. Tedavi başlangıcında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

**Cerrahi hastaları:** Genel anestezi gerektiren majör cerrahi geçirecek hastalarda, ADE inhibitörleri hipotansiyon oluşturabilir; bu durum plazma hacim genişleticiler ile düzeltilebilir.

**İleti bozuklukları:** Birinci derece atriyoventriküler bloğu olan hastalarda ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar).

**Bradikardi:** Tarka® bradikardili hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

**Nöromusküler iletiyi etkileyen hastalıklar:** Tarka® nöromusküler iletiyi etkileyen hastalıkları (miyastenia gravis, Lambert-Eaton sendromu, ilerlemiş Duchenne musküler distrofisi) olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

**Hemodiyaliz hastaları:** Eş-zamanlı olarak ADE inhibitör tedavisi gören ve poliakrilonitril metalil sulfonat yüksek akışlı membranlar (örn. “AN 69”) ile hemodiyalize giren hastalarda anaflaktoid reaksiyonlar görülmüştür. Bu nedenle böyle hastalarda bu gibi membranlar kullanılmamalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar).

**Desensitizasyon:** ADE inhibitör tedavisi almakta olan ve yanı sıra hayvan zehirlerine karşı desensitizasyon uygulanan hastalarda anaflaktoid reaksiyonlar (bazı durumlarda hayatı tehdit edici) gelişebilir.

**LDL aferezi:** LDL aferezindeki hastalar aynı zamanda ADE inhibitörleri de aldıklarında hayatı tehdit edici anaflaktoid reaksiyonlar kaydedilmiştir.

#### **Çocuklar:**

Tarka çocuklarda incelenmemiştir, dolayısıyla bu yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir.

#### **Genel:**

Halen diüretik tedavi almakta olan bazı hastalarda, özellikle de bu tedavi yakın bir zamanda başlatılmışsa, trandolapril tedavisinin başlatılmasıyla kan basıncındaki düşme aşırı olabilir.

Tarka®, aort stenozu ya da çıkış obstrüksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Hastalarda yapılacak değerlendirmeler, tedavi başlatılmadan önce ve tedavi sırasında böbrek fonksiyonu incelemelerini de içermelidir.

Tarka® 'ya karşı alınan terapötik yanıtın değerlendirilmesine yönelik kan basıncı okumaları her zaman için bir sonraki dozdan önce yapılmalıdır.

#### Laktoz

Tarka® Film Tablet laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### Sodyum

Bu ürün doz başına 1.12 mmol (25.76 mg) sodyum içerir. Sodyumu kontrol altında bir diyet uygulayan hastaların bu durumu dikkate almaları gereklidir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Verapamil hidroklorür, sitokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C18 tarafından metabolize edilir. Verapamilin CYP3A4 enzimlerinin inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Bu enzimin inhibitörleriyle plazma verapamil düzeylerinde artış, indükleyicileriyle ise azalmaya yol açan, klinik olarak önemli etkileşimler bildirilmiştir; bu nedenle hastalar ilaç etkileşimleri yönüyle izlenmelidir.

## **Önerilmeyen Birlikte Kullanımlar:**

**Potasyum tutucu diüretikler ya da potasyum destek preparatları:** ADE inhibitörleri diüretiklerin indüklediği potasyum kaybını azaltırlar. Potasyum tutucu diüretikler örneğin, spironolakton, triamteren ya da amilorid, potasyum destek preparatları veya potasyum içeren tuz ikame preparatları, özellikle de böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında, serum potasyumunda anlamlı artışlara yol açabilir. Hipokalemi varlığı kanıtlandığı için birlikte kullanım endike olduğunda, bunlar dikkatle ve serum potasyumu sık aralıklarla izlenerek kullanılmalıdır.

**Dantrolen:** Verapamil'in dantrolen ile eş-zamanlı kullanımı önerilmemektedir.

## **Kullanım Sırasındaki Önlemler:**

**Antihipertansif ajanlar:** Tarka®'nın hipotansif etkisinde artış.

**Diüretikler:** Diüretik almakta olan hastalar ve özellikle hacim ve/veya tuz tükenmişliği gösterenleri, bir ADE inhibitörü ile tedavi başlatıldıktan sonra kan basınçlarında aşırı bir azalma gösterebilirler. Hipotansif etkilerin ortaya çıkma olasılığı diüretiğe son verilerek, doz uygulanmazdan önce alınan sıvı hacmi ya da tuz artırılarak ve tedavi düşük dozlarda başlatılarak azaltılabilir. Daha sonraki doz artırımları dikkatle yapılmalıdır.

Trandolapril, tiyazid türevi diüretiklerin yol açtığı potasyum kaybını hafifletebilir.

**Lityum:** Verapamil ile birlikte kullanılan lityumun etkilerinde hem artış hem de azalmanın bildirildiği raporlar bulunmaktadır. ADE inhibitörlerinin lityum ile eşzamanlı uygulanmaları lityum atılımını azaltabilir. Serum lityum düzeyleri sık aralarla izlenmelidir.

**Anestezik ilaçlar:** Tarka® belirli anestezik ilaçların hipotansif etkilerini artırabilir.

**Narkotik ilaçlar/antipsikotikler:** Postural hipotansiyon ortaya çıkabilir.

**Allopurinol, sitostatik ya da immünosupresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler ve prokainamid:** ADE inhibitörleriyle eşzamanlı uygulama lökopeni riskinde artmaya yol açabilir.

**Kardiyodepresif ilaçlar:** Verapamil ve kardiyodepresif ilaçların, -başka bir deyişle kalpte impuls oluşumu ve iletimini inhibe eden ilaçlar (örn. beta-adrenerjik bloke edici ajanlar, antiaritmik ilaçlar, inhalasyon anestetikleri), birlikte kullanımı istenmeyen ek etkiler oluşturabilir.

**Kinidin:** Kinidin ve oral verapamilin hipertrofik (obstrüktif) kardiyomiyopati hastalarda birlikte kullanımı, olguların küçük bir kısmında hipotansiyon ve pulmoner ödem ile sonuçlanmıştır.

**Digoksin:** Digoksin ve verapamilin eşzamanlı kullanılmasının plazma digoksin konsantrasyonlarında, digoksin dozajının azaltılmasını gerektiren %50-75 oranında artışla sonuçlandığı bildirilmiştir.

**Kas gevşeticiler:** Kas gevşeticilerin etkisi kuvvetlenebilir.

**Trankilizanlar/antidepresan ajanlar:** Bütün antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, Tarka® ile majör trankilizanlar ya da imipramin içeren antidepresan ilaçlar kombine edildiğinde, ortostatik hipotansiyon riski artmaktadır.

### **Dikkate Alınması Gereken Noktalar:**

**Non-steroid antiinflatuar ilaçlar:** Bir non-steroid antiinflatuar (NSAİ) ajanın uygulanması ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir. Bundan başka NSAİ'ler ve ADE inhibitörlerinin serum potasyum artışı üzerinde ek bir etki gösterdikleri, diğer taraftan renal fonksiyonun azalabileceği tanımlanmıştır. Bu etkiler prensip olarak geri dönüşümlüdür, ve özellikle böbrek fonksiyonları kısıtlanmış hastalarda ortaya çıkar.

Trandolapril ile tedavi edilen bir hastada herhangi bir NSAİ ajan başlandığında ya da sonlandırıldığında, kan basıncı daha sık aralarla izlenmelidir.

**Antasitler:** ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımlarında azalmayı indüklerler.

**Sempatometikler:** ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilirler; hasta, istenilen etkinin elde edildiğinin doğrulanması amacıyla, dikkatle izlenmelidir.

**Alkol:** Hipotansif etkiyi kuvvetlendirir. Plazma etanol düzeyi yükselir.

**Verapamil** karbamazepin, siklosporin ve teofilinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir; böylelikle bu bileşiklerde toksisite riskini artırır.

**Rifampin, fenitoin ve fenobarbital,** verapamil etkinliğini azaltırken, simetidin verapamil'in etkisini artırabilir.

**Antidiyabetikler:** Bütün ADE inhibitörleriyle olduğu gibi, özellikle tedavi başlangıcında, kan glukozundaki düşmenin fazlaşması nedeniyle, antidiyabetiklerin (insülin veya oral antidiyabetikler) ya da Tarka® dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

**Greyfurt suyu:** Tarka®'nın bir bileşeni olan verapamil'in plazma düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Greyfurt suyu bu nedenle Tarka® ile birlikte alınmamalıdır.

**Prazosin:** Prazosin plazma düzeylerinde yükselme.

**Midazolam:** Midazolam plazma düzeylerinde yükselme.

**Simvastatin/lovastatin:** Bu ajanların verapamil hidroklorür ile eşzamanlı kullanılmaları, simvastatin veya lovastatin serum düzeylerini artırabilir.

**Aspirin (asetilsalisilik asit):** Kanama eğiliminde artış.

**Nöromusküler bloklerler:** Nöromusküler bloke edici ajanların etkisi potansiyalize olabilir.

**Antiarritmikler, beta-blokerler:** Kardiyovasküler etkilerin karşılıklı olarak potansiyalize olması (daha yüksek dereceli AV blok, kalp hızında daha yüksek derecelerde azalma, kalp yetmezliğinin körüklenmesi ve hipotansiyonun potansiyalize olması).

**Serotonin reseptör agonistleri:** Verapamil, almotriptan düzeylerini artırabilir.

**Ürikozürükler:** Sülfınpirazon, verapamil biyoyararlanımını azaltırken, oral klirensini artırır. Böylelikle verapamilin kan basıncını düşürücü etkisi azalabilir.

**St. John bitkisi:** Verapamil plazma düzeyleri azalır.

**HIV antiviral ajanlar:** Ritonavir gibi bazı HIV antiviral ajanların metabolik inhibitör potansiyeline bağlı olarak, plazma verapamil konsantrasyonları artabilir. Dikkatli olunmalı ve gerekirse verapamil dozu düşürülmelidir.

**Dokсорubisin:** Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında oral verapamil ile birlikte kullanımda dokсорubisinin eğri altı değeri ve doruk plazma düzeyi artar; ancak ilerlemiş neoplazmaları olan hastalara uygulanan intravenöz verapamil, dokсорubisin farmakokinetiğinde önemli değişikliklere neden olmaz.

#### **Diğer:**

ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda, hemodiyalizde kullanılan yüksek akışlı poliakrilonitril membranlara karşı anafloktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu kimyasal sınıftaki diğer antihipertansiflerle olduğu gibi, diyalizdeki böbrek hastalarına ADE inhibitörleri reçete edilirken böyle bir kombinasyondan sakınılmalıdır.

Belirli inhalasyon anestetiklerinin hipotansif etkileri, ADE inhibitörleri ile kuvvetlenebilir.

## **4.6 Gebelik ve Laktasyon**

**Genel tavsiye: Gebelik Kategorisi: C (birinci üç-ay) ve D (ikinci ve üçüncü üç-aylar).**  
Gebelikte kullanımı kontrendikedir. (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar)

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):** Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Doktorlar çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara ADE inhibitörü reçete etmeden önce gerekli bilgileri vermelidir.

**Gebelik:** Tarka®'nın gebe kadınlarda güvenli kullanımı üzerinde yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bununla birlikte, fetuslar ADE inhibitörleriyle temas ettikten sonra; gelişen neonatal akciğer hipoplazisi, intra-uterin büyüme geriliği, patent duktus arteriyozus ve kranyal hipoplazi şeklinde anekdotal raporlar bulunmaktadır. Buna ek olarak, ADE inhibitörlerinin farmakolojik aktivitesi fetal hipotansiyon olasılığı ile uyumludur, bu durum fetal/neonatal oligüri/anüri ve oligohidramniyos ile ilişkili olabilir. Bu nedenle ADE inhibitörleri gebelikte kullanılmamalı ve gebelik teşhis edildiğinde tedavi derhal kesilmelidir.

**Laktasyon dönemi:** Tarka® emzirme sırasında kontrendikedir. Kullanılmamalıdır.

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanma becerisi üzerinde bir etkisi olmadığı saptanırken, Tarka® bitkinlik ve baş dönmesine sebep olabileceği için uyanıklığın azalması bütünüyle yok sayılamaz.



#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Tarka® ile görülen advers ilaç reaksiyonları, ilacın bileşenleri ya da ilişkili ilaç sınıfları için bilinenler ile uyumludur. En sık olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları öksürük, baş ağrısı, konstipasyon, vertigo, baş dönmesi ve sıcak basması olmuştur.

Spontan olarak bildirilen ya da klinik çalışmalarda gözlenen yan etkiler aşağıda verilmektedir. Advers ilaç reaksiyonları, her sistem-organ sınıfı içerisinde, belirtilen sıklık dereceleri kullanılarak, sıklık derecesi başlıkları altında sıralanmıştır.

Sıklık dereceleri: Yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$ ,  $\leq 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10,000$ ,  $\leq 1/1,000$ ), çok seyrek ( $\leq 1/10,000$ ), izole raporlar dahil.

<b>Sistem-Organ Sınıfı</b>	<b>Sıklık Derecesi</b>	<b>İstenmeyen Etki</b>
<b>Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:</b>	Çok seyrek	Lökopeni, pansitopeni, trombositopeni
<b>İmmün sistem bozuklukları</b>	Yaygın olmayan Çok seyrek	Spesifiye edilmemiş allerjik reaksiyon Gammaglobulin artışı, spesifiye edilmemiş aşırı duyarlılık,
<b>Metabolizma ve beslenme bozuklukları</b>	Yaygın olmayan Seyrek Çok seyrek	Hiperlipidemi Anoreksi Hiperkalemi
<b>Psikiyatrik bozukluklar</b>	Yaygın olmayan Çok seyrek	Somnolans Agresyon, anksiyete, depresyon, sinirlilik
<b>Sinir sistemi bozuklukları</b>	Yaygın Yaygın olmayan Seyrek Çok seyrek	Baş dönmesi, vertigo Tremor Kollaps Denge bozukluğu, uykusuzluk, parestezi veya hiperestezi, senkop ya da bilinç kaybı ile birlikte olan akut dolaşım yetmezlikleri, tat duyusunda sapmalar, halsizlik
<b>Göz bozuklukları</b>	Çok seyrek	Anormal/ bulanık görme
<b>Kardiyak bozukluklar / Vasküler bozukluklar</b>	Yaygın Yaygın olmayan Çok seyrek	Sıcak basması Birinci derece AV blok, çarpıntı Anjina pectoris, atriyal fibrilasyon, tam AV blok, spesifiye edilmemiş AV blok, bradikardi, kardiyak arrest, serebral hemoraji, periferik

		ödem, spesifiye edilmemiş ödem, yüz ve boyunda kızarmalar, kalp yetmezliği, ortostaz ya da kan basıncında dalgalanmalar dahil hipotansiyon, taşikardi
<b>Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar</b>	Yaygın	Öksürük
	Çok seyrek	Astım, bronşit, dispne, sinüslerde konjesyon
<b>Gastrointestinal bozukluklar</b>	Yaygın	Konstipasyon
	Yaygın olmayan	Abdominal ağrı, diyare, spesifiye edilmemiş gastrointestinal bozukluklar, bulantı
	Çok seyrek	Ağız/boğaz kuruluğu, pankreatit, kusma
<b>Hepatobilyer bozukluklar</b>	Çok seyrek	Kolestaz, hepatit, $\square$ GT artışı, LDH artışı, lipaz artışı, sarılık
<b>Deri ve derialtı dokusu bozuklukları</b>	Yaygın olmayan	Fasyal ödem, pruritus, döküntü, terlemede artış
	Seyrek	Alopesi, herpes simpleks, spesifiye edilmemiş deri bozuklukları
	Çok seyrek	Anjiyonörotik ödem, eritema multiforme, ekzantem ya da dermatit, psoriasis, ürtiker
<b>Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik bozuklukları</b>	Çok seyrek	Artralji, miyalji, miyasteni
<b>Renal ve üriner bozukluklar</b>	Yaygın olmayan	İdrar yapma sıklığında artış/poliüri
	Çok seyrek	Akut böbrek yetmezliği
<b>Reprodüktif sistem ve meme bozuklukları</b>	Çok seyrek	Jinekomasti, impotans
<b>Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar</b>	Yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı
	Çok seyrek	Bitkinlik ya da asteni
<b>İncelemeler</b>	Yaygın olmayan	Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
	Seyrek	Hiperbilirubinemi
	Çok seyrek	Alkali fosfataz artışı, transaminazlarda artış, serum kreatinin artışı, kan üre azotunda artış

**Aşağıdaki advers reaksiyonlar Tarka® ile bağıntılı olarak henüz bildirilmemiş olup, genel olarak ADE inhibitörleri ile bağlantılı olabilecekleri kabul edilmektedir:**

*Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:* Hemoglobinin ve hematokritte azalmalar ve tekil olgularda agranülositoz, pansitopeni. Konjenital G-6-PDH eksikliği olan hastalarda izole hemolitik anemi olguları bildirilmiştir. Hemoglobinde azalma, hematokritte azalma;  
*Psikiyatrik bozukluklar:* Zaman zaman konfüzyon;  
*Sinir sistemi bozuklukları:* Ender olarak uyku bozuklukları;  
*Kulak ve labirent bozuklukları:* Ender olarak denge sorunları, tinnitus;  
*Kardiyak bozukluklar / vasküler bozukluklar:* ADE inhibitörleri için hipotansiyon ile ilişkili olarak tekil olgular halinde aritmi, kardiyak arrest, miyokard enfarktüsü, geçici iskemik ataklar ve serebral hemoraji bildirilmiştir;  
*Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar:* Ender olarak sinüzit, rinit, glossit ve bronkospazm;  
*Gastrointestinal bozukluklar:* Zaman zaman hazımsızlık, tekil ileus olguları, pankreatit;  
*Hepatobilyer bozukluklar:* Tekil kolestatik ikter olguları;  
*Deri ve deri altı dokusu bozuklukları:* Zaman zaman Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermik nekroliz gibi alerjik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları. Bu tablolara ateş, miyalji, artralji, eozinofili ve/veya artmış Anti Nükleer Antikor (ANA) titreleri eşlik edebilir. Eritema multiforme;  
*Renal ve üriner bozukluklar:* Akut böbrek yetmezliği;  
*İncelemeler:* Kan üre ve plazma kreatinin artışları özellikle böbrek yetmezliği, şiddetli kalp yetmezliği ve renovasküler hipertansiyon varlığında ortaya çıkabilir. Ancak bu artışlar, ilacın bırakılmasıyla geri dönüşümlüdür.

ADE inhibitörleriyle tedaviye başlandıktan sonra, zaman zaman semptomatik ya da şiddetli hipotansiyon ortaya çıkmıştır. Bu durum özellikle, uyarılmış bir renin-anjiyotensin sistemi olan hastalar gibi, belirli risk gruplarında oluşmaktadır.

**Aşağıdaki advers reaksiyonlar Tarka® ile bağıntılı olarak henüz bildirilmemiş olup, genel olarak fenilalkilamin kalsiyum kanal blokerleri ile bağlantılı olabilecekleri kabul edilmektedir:**

*Kardiyovasküler sistem:* Atriyoventriküler blok (1,2,3), sinüs arresti, kalp yetmezliği gelişebilir veya var olan kalp yetmezliği ağırlaşabilir;  
*Sinir sistemi bozuklukları:* Bazı durumlarda, ekstrapiramidal belirtiler (Parkinson hastalığı, koreoatetozis, distonik sendrom) oluşabilir. Şimdiye kadar olan deneyimler bu belirtilerin ilaç bırakıldığında iyileştiğini göstermektedir. Miyastenia graviste ağırlaşma, Lambert-Eaton sendromu ve ilerlemiş Duchenne kas distrofisi olguları şeklinde izole raporlar bulunmaktadır;  
*İmmün sistem bozuklukları:* Aşırı duyarlılık;  
*Sindirim sistemi bozuklukları:* Uzun dönemli tedaviyi takiben gingiva hiperplazisi son derecede nadirdir ve tedavinin durdurulmasından sonra geri dönüşümlüdür, abdominal ağrı/huzursuzluk,  
*Deri ve deri altı dokusu bozuklukları:* Stevens-Johnson sendromu ve eritromelalji tanımlanmıştır. İzole olgularda eritem gibi alerjik deri reaksiyonları;  
*Reproduktif sistem ve meme bozuklukları:* Hiperprolaktinemi, galaktore, jinekomasti.

Verapamil ile tedavi edilen serebrovasküler hastalık ya da anjina pectoris hastalarındaki aşırı hipotansiyon, miyokard enfarktüsü ya da serebrovasküler olaya yol açabilir.

**Trandolapril ile görülen önemli ek advers olaylar aşağıda vücut sistemlerine göre sıralanmıştır:**

*Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:* Agranülositoz;

*İmmün sistem bozuklukları:* Aşırı duyarlık reaksiyonları;  
*Sindirim sistemi bozuklukları:* Kusma, abdominal ağrı, pankreatit;  
*Deri ve deri altı dokusu bozuklukları:* Alopesi;  
*Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar:* Ateş.

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Yapılan çalışmalarda kullanılan en yüksek doz 16 mg trandolapril olmuştur. Bu doz hiçbir intolerans bulgu ya da belirtisine yol açmamıştır.

Tarka® ile doz aşımı sırasında, ADE inhibitörü bileşenine bağlı olarak şiddetli hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit bozukluğu ve böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir. Belirgin bir doz aşımından sonra beklenebilecek en önemli belirti hipotansiyondur. Böyle bir durumda normal fizyolojik serum çözeltisi uygulaması önerilmektedir.

Verapamil doz aşımının en önemli bulgu ve belirtileri ilacın kardiyovasküler sistemdeki farmakolojik aktivitelerine bağlıdır ve periferik vazodilatasyondan kaynaklanan hipotansiyon ve bir negatif inotropik etki, sinüs düğümünde impuls üretiminin baskılanması ve sinüzal bradikardi, sinüs arresti, AV blok ve asistoli ile sonuçlanabilecek kardiyak impuls iletim bozukluklarıdır. Doz aşımı sonucunda ölümler görülmüştür.

Verapamil doz aşımı sonrasında, hasta bir yoğun bakım ortamında izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Doz aşımı tedavisinde verapamil'in gastrointestinal kanaldan daha fazla emilmesinin engellenmesi, toksik etkilere yönelik semptomatik tedavi ve bu ilacın kalsiyum-antagonistik etkilerinin kompanse edilmesi amaçlanmalıdır. Verapamil'in gastrointestinal kanaldan daha fazla emilmesi, mide lavajı, adsorban materyal (aktif tıbbi kömür) ve bir katartik (sodyum sülfat) uygulanarak engellenebilir. Şiddetli hipotansiyona (şok derecesinde) karşı yanıt olarak alınan genel destekleyici önlemlerin (başka bir deyişle plazma ya da plazma genişleticileri uygulanarak dolaşımda yeterli bir kan hacmi sağlanması) dışında, kalp kasının dopamin, dobutamin ya da izoproterenol gibi pozitif inotropik ilaçlar ile uyarılması gerekli olabilir. Geciktirilmiş salımlı ürünün gecikmiş absorpsiyon potansiyeli nedeniyle, hastalarda 48 saate kadar gözlem ve hospitalizasyon gerekebilir. Verapamil hidroklorür hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılmaz.

Atropin (ya da metilatropin) sinüzal bradikardi tedavisinde yararlı olabilir.

AV blok semptomimetik ilaçlar (izoproterenol ya da metaproterenol) veya bir pacemaker ile tedavi edilmelidir. Asistoli durumunda kardiyopulmoner resüsitasyon, kardiyak pacing, vb. gibi olağan yöntemler kullanılmalıdır. Kalsiyum antagonistik etki, parenteral kalsiyum uygulaması, -örn. kalsiyum glukonat gibi, ile dengelenebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

Tarka® Film Tablet, trandolapril ve sürekli salım formunda verapamil hidroklorür içeren bir kombinasyon ilacıdır.

Trandolapril, sülfidril içermeyen bir ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörü olan trandolaprilat'ın etil ester ön-ilacıdır.

Trandolaprilin kimyasal ismi (2S,3aR,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-Karboksi-3-fenilpropil]alanil] heksahidro-2-indolinkarboksilik asit, 1-etil ester'dir.

Trandolapril kloroform, diklorometan ve metanolde çözünen (>100 mg/mL) renksiz, kristalize bir maddedir. Molekül ağırlığı 430.54 ve moleküler formülü C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>'tir.

Verapamil hidroklorür kalsiyum iyonu giriş inhibitörüdür (yavaş kanal blokeri ya da kalsiyum iyon antagonisti).

Verapamil hidroklorür hemen hemen beyaz, kristalize bir tozdu; kokusuz ve tadı acıdır. Verapamil suda çözüdür, kloroformda kolay çözüdür, alkolde kısmen çözüdür ve eterde pratik olarak çözümez.

Verapamil hidroklorür'ün kimyasal ismi benzenasetonitril,  $\square$ -[3-[{2-(3,4-dimetoksifenil)etil}metilaminol] propil]-3,4-dimetoksi- $\square$ -(1-metiletil) hidroklorür'dür. Molekül ağırlığı 491.07 ve moleküler formülü C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · HCl'dir.

## 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Verapamil, kombinasyonlar

ATC kodu: C08DA51

Tarka<sup>®</sup>, kalp-hızı düşürücü bir kalsiyum antagonisti olan verapamil ve ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörü trandolapril'in sabit bir kombinasyonudur.

### ***Verapamil:***

Verapamil'in farmakolojik aktivitesi, vasküler düz kas hücreleri ve kalpteki iletili ve kontraktil hücrelerin membranlarındaki yavaş kanallar yoluyla kalsiyum iyonları girişinin inhibisyonuna bağlıdır.

Verapamil'in etki mekanizması aşağıdaki sonuçları sağlar:

1. Arteriyel vazodilatasyon: Verapamil periferik arteriyelleri dilate ederek gerek dinlenme durumunda gerekse belirli bir egzersiz düzeyinde, arteriyel basıncı düşürür. Total periferik dirençteki (ön-yük) bu düşme miyokardın oksijen gereksinimini ve enerji tüketimini azaltır.

2. Miyokard kontraktilesinde azalma: Verapamilin negatif inotropik aktivitesi, total periferik dirençteki azalma ile kompanse edilebilir.

Kardiyak indeks, önceden var olan sol ventriküler disfonksiyonlu hastalar dışında azalmaz.

Verapamil beta-adrenerjik reseptörleri bloke etmediği için, kalbin sempatik düzenlemesi ile etkileşmez. Spastik bronşit ve benzeri tablolar, bu nedenle, verapamil için kontrendikasyon oluşturmaz.

### ***Trandolapril:***

Trandolapril plazma renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAS) baskılar. Renin böbrekler tarafından sentezlenerek dolaşıma verilen bir endojen enzimdir. Dolaşım içinde anjiyotensinojeni göreceli olarak inaktif bir dekapeptid olan anjiyotensin I'e dönüştürür. Anjiyotensin I daha sonra, bir peptidildipeptidaz olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II güçlü bir vazokonstriktördür; arteriyel vazokonstriksiyon ve kan basıncı artışından, aynı zamanda adrenal bezin aldosteron salgılamak üzere uyarılmasından sorumludur. ADE'nin inhibe edilmesi plazmada anjiyotensin II miktarının azalması, bu ise vazopressör aktivitede azalma ve azalmış aldosteron salgılaması ile sonuçlanır. Aldosteron salgılamasındaki azalma küçük olmakla birlikte, sodyum ve sıvı kaybının yanı sıra serum potasyum konsantrasyonlarında küçük artışlar ortaya çıkabilir. Anjiyotensin II'nin renin salgılanması üzerindeki negatif geri-bildiriminin kesilmesi, plazma renin aktivitesinde artış ile sonuçlanır.

Dönüştürücü enzimin başka bir fonksiyonu, güçlü bir vazodilatör kinin peptidi olan bradikininin inaktif metabolitlerine parçalamaktır. Bu nedenle ADE inhibisyonu, dolaşımdaki ve lokal kallikrein-kinin sisteminin aktivitesinde artış ile sonuçlanır; bu sistem prostaglandin sistemini aktive ederek periferik vazodilatasyona katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizmanın ADE inhibitörlerinin hipotansif etkilerinde yer alması ve belirli yan etkilerinden sorumlu olması muhtemeldir. Hipertansiyonu olan hastalarda ADE inhibitörü uygulaması, kalp hızında telafi edici artışlar olmaksızın, sırtüstü ve ayaktaki kan basınçlarında hemen hemen aynı boyutlarda bir azalma ile sonuçlanır. Periferik arteriyel direnç azalmasının yanı sıra kalp debisi değişmez ya da artış gösterir.

Renal kan akımında artış vardır ve glomerüler filtrasyon hızı genellikle değişmez.

Kan basıncında optimal azalmanın sağlanması, bazı hastalarda birkaç haftalık bir tedaviyi gerektirebilir. Antihipertansif etkiler uzun dönemli tedavi sırasında kalıcıdır. Tedaviye aniden son verilmesi, kan basıncında hızlı bir yükselme ile birlikte değildir.

Trandolapril'in antihipertansif etkisi dozdan sonraki bir saat içinde ortaya çıkar ve en az 24 saat sürer, ama trandolapril sirkadiyen kan basıncı düzenini etkilemez.

### ***Tarka® Film Tablet:***

Ne hayvan çalışmaları ne de sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda verapamil ve trandolapril arasında farmakokinetik ya da RAS etkileşimleri ortaya konulmamıştır. Bu iki ilaçta gözlenen sinerjik aktivite, bu nedenle, bütüncü farmakokinetik aktivitelerine bağlıdır.

Klinik araştırmalarda Tarka®, yüksek kan basıncının azaltılmasında tek başına kullanılan her iki ilaçtan daha etkili olmuştur. Uzun dönemli araştırmalarda Tarka®'nın güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği kanıtlanmıştır.

## **5.2 Farmakokinetik Özellikler**

### ***Verapamil:***

*Emilim:* Uygulanan verapamil'in yaklaşık %90'ı ince bağırsaktan emilir. Ortalama sistemik yararlanım, yoğun hepatik ilk-geçiş etkisi nedeniyle %22 gibi düşüktür ve büyük değişkenlik gösterir (%10-35). Tekrarlı uygulamalar sonrasında ortalama biyoyararlanım %30'a yükselir. Yiyeceklerin verapamil biyoyararlanımı üzerinde etkisi yoktur.

*Dağılım ve Biyotransformasyon:* Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşım süresi 4 saattir. Norverapamilin doruk plazma konsantrasyonu, dozdan 6 saat kadar sonra elde edilir. Tekrarlı günde bir kez doz uygulama rejiminde kararlı duruma 3-4 gün sonra ulaşılır. Verapamilin plazma proteinlerine bağlanması %90 civarındadır.

*Atılım:* Tekrarlı uygulamalardan sonraki ortalama eliminasyon yarı ömrü 8 saattir. Dozun %3-4'ü böbreklerden değişmemiş ilaç olarak atılır. Metabolitlerin atılımı idrar (%70) ve feçes (%16) yoluyla olmaktadır. Norverapamil idrarda tanımlanan 12 metabolitten biridir, verapamildeki farmakolojik aktivitenin %10-20'sine sahiptir, ve atılan ilacın %6'sını oluşturur. Norverapamil ve verapamilin kararlı durum plazma konsantrasyonları benzer niteliktedir.

### ***Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler***

**Böbrek yetmezliği:** Verapamil kinetiği böbrek fonksiyon bozukluğundan etkilenmez. Böbrek fonksiyonunun verapamil atılımı üzerinde etkisi yoktur.

**Karaciğer yetmezliği:** Verapamil'in biyoyararlanımı ve eliminasyon yarı ömrü karaciğer sirozu olan hastalarda artar. Verapamil kinetiği, bununla birlikte, kompanse hepatik disfonksiyonlu hastalarda değişmez.

**Trandolapril:**

**Emilim:** Oral yoldan uygulanan trandolapril hızla emilir. Absorpsiyonu %40-60 arasında ve yiyeceklerden bağımsızdır.

Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 30 dakika civarındadır.

**Dağılım ve Biyotransformasyon:** Trandolapril plazmadan çok hızlı bir şekilde kaybolur ve yarı ömrü bir saatin altındadır. Trandolapril plazmada, spesifik bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan trandolaprilat oluşturmak üzere hidrolize olur. Oluşan trandolaprilat miktarı, alınan besinlerden bağımsızdır.

Trandolaprilatın doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 4-6 saattir.

Trandolaprilatın plazma proteinlerine bağlanması %80'nin üzerindedir. Trandolaprilat ADE'ye yüksek bir afiniteyle bağlanır ve bu doyurulabilir bir süreçtir. Dolaşımdaki trandolaprilatın çoğunluğu albumine doyurulabilir olmayan bir süreç ile bağlanır. Tekrarlı günde bir kez uygulama rejimiyle kararlı duruma, sağlıklı gönüllülerde ve yanı sıra genç ve yaşlı hipertansif hastalarda yaklaşık 4 gün sonra ulaşılır.

Birikimlerden hesaplanan efektif yarı ömrü 16-24 saattir.

**Atılım:** Uygulanan trandolapril dozunun %10-15'i idrarla değişmemiş trandolaprilat olarak atılır. Radyoaktif işaretli trandolaprilin oral yoldan uygulamasından sonra, radyoaktivitenin üçte biri idrarda ve üçte ikisi feçeste saptanmıştır.

Trandolaprilatın renal klirensi, kreatinin klirensi ile doğrusal bir bağıntı gösterir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek yetmezliği:** Trandolaprilatın plazma konsantrasyonu, kreatinin klirensi  $\leq 30$  ml/dk olan hastalarda anlamlı ölçüde yüksektir. Bununla birlikte kronik renal disfonksiyonlu hastalara tekrarlı uygulamalar sonrasında, kararlı duruma, yine dört gün sonra ve böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesinden bağımsız olarak ulaşılır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz uyarlaması önerilmektedir.

**Karaciğer yetmezliği:** Trandolapril plazma konsantrasyonu karaciğer sirozu olan hastalarda sağlıklı gönüllülerde olduğundan 10 kat daha yüksek olabilir. Trandolaprilatın plazma konsantrasyonu ve renal atılımı, daha az boyutlarda olmakla birlikte, sirotik hastalarda da yükselir.

Trandolapril ve trandolaprilatın kinetik özellikleri kompanse hepatik disfonksiyonu olan hastalarda değişiklik göstermez.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar gündeme getirilmelidir.

**Pediyatrik popülasyon:** Trandolapril farmakokinetiği 18 yaşın altındaki hastalarda incelenmemiştir.

**Geriatrik popülasyon ve cinsiyet:** Trandolapril farmakokinetiği yaşlılarda (65 yaşın üzeri) ve her iki cinste incelenmiştir. Trandolapril plazma konsantrasyonu yaşlı hipertansif hastalarda artar, ama plazma trandolaprilat konsantrasyonu ve ADE aktivitesinin inhibisyonu, yaşlı ve

genç hipertansif hastalarda benzer durumdadır. Trandolapril ve trandolaprilat farmakokinetiği ve ADE aktivitesinin inhibisyonu, erkek ve kadın yaşlı hipertansif hastalarda benzerdir.

*Irk:* Değişik ırklardaki farmakokinetik farklılıklar araştırılmamıştır.

### **Tarka® Film Tablet:**

Verapamil ve trandolapril ya da trandolaprilat arasında bilinen bir kinetik etkileşim bulunmadığından, bu iki ilacın tek-ajan kinetik parametreleri aynı zamanda kombinasyon ilacı için de geçerlidir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Hayvanlarda genel toksisite etkileri yalnızca, insanlardaki herhangi bir güvenilirlik kaygısına ihmal edilebilecek nitelik kazandıran, maksimum insan temasından yeterince yüksek temas derecelerinde gözlenmiştir. Genotoksisite incelemelerinde insanlar için herhangi bir özel tehlike açığa çıkarılmamıştır.

Hayvan çalışmalarında ADE inhibitörlerinin geç fetal gelişim üzerinde, fetal ölüm ve özellikle kafatasında konjenital anomaliler ile sonuçlanan advers etki gösterme eğilimde oldukları gösterilmiştir. Söz konusu kranyal anomalilerin bu ilaçların farmakolojik aktivitesi nedeniyle oluştuğu ve ADE inhibitörü-indüksiyonlu oligohidramniyosa bağlı oldukları düşünülmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

**Yardımcı maddeler:** Mısır nişastası, laktoz monohidrat, povidon, hipromelloz, sodyum stearil fumarat, mikrokristalize selüloz, sodyum aljinat, magnezyum stearat

**Film kaplama maddeleri:** Hipromelloz (Süstitüsyon tip 2910, viskozite: 6 mPa.s), hipromelloz (Süstitüsyon tip 2910, viskozite: 15 mPa.s), hidroksi propil selüloz, polietilen glikol 400, polietilen glikol 6000, talk, koloidal anhidr silika, dokusat sodyum, titanyum dioksit (E171), kırmızı demir oksit (E172), sarı demir oksit (E172), siyah demir oksit (E172).

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

3 yıl

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**



PVC/PVDC/ Aluminyum folyo blister ambalaj;  
Blister şeritler içinde 28 tabletlik kutular.

#### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Madde 4.2'ye bakınız.

Özel bir önlem gerekmemektedir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.,  
Ekinciler Cad., Hedef Plaza No: 3,  
Kavacık-Beykoz, 34810 İSTANBUL

Tel: 0 216 538 74 00

Faks: 0 216 425 85 37

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

111/3

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 31.10.2001

Son yenileme tarihi: ---

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

---