

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tarka 180 mg/2 mg ilgstošās darbības tabletes

Tarka 240 mg/4 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā Tarka 180 mg/2 mg tabletē ir 180 mg verapamila hidrohlorīda ilgstošās darbības formā (*verapamili hydrochloridum*) un 2 mg trandolaprila (*trandolaprilum*).

Vienā Tarka 240 mg/4 mg tabletē ir 240 mg verapamila hidrohlorīda ilgstošās darbības formā (*verapamili hydrochloridum*) un 4 mg trandolaprila (*trandolaprilum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Tarka 180 mg/2 mg: katra tablete satur 107 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā) un 28,0 mg nātrija.

Tarka 240 mg/4 mg: katra tablete satur 110,37 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā) un 37,3 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete

Tarka 180 mg/2 mg: rozā krāsā, ovāla, ar iespiestu "182" vienā pusē

Tarka 240 mg/4 mg: sarkanbrūna, ovāla, ar iespiestu "244" vienā pusē

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tarka 180 mg/2 mg ilgstošās darbības tabletes ir indicētas esenciālās hipertensijas ārstēšanai pacientiem, kuru asinsspiediens ir normalizēts ar atsevišķām sastāvdaļām tādā pašā devu attiecībā.

Tarka 240 mg/4 mg ilgstošās darbības tabletes ir indicētas esenciālās hipertensijas ārstēšanai pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar kontrolēt tikai ar verapamila SR 240 mg tabletēm vai kuru asinsspiediens ir normalizēts ar atsevišķām sastāvdaļām tādā pašā devu attiecībā.

Skatīt 4.4. apakšpunktu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parastā deva ir pa vienai tabletei reizi dienā.

Ieteicama individuāla devas titrēšana ar atsevišķajām sastāvdaļām. Klīniskas nepieciešamības gadījumā var apsvērt tiešu monoterapijas nomaiņu ar fiksētu kombināciju.

Īpašas populācijas

Pediatriskā populācija

Tarka ir kontrindicēta bērniem un pusaudžiem (<18 g.v.) (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Geriatriskā populācija

Farmakokinētikas dati liecina, ka gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju Tarka sistēmiskā pieejamība ir lielāka nekā gados jaunākiem. Daži gados vecāki pacienti var izjust izteiktāku asinsspiediena pazemināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru mazspēja

Smagu nieru darbības traucējumu gadījumos Tarka lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu mazspēja

Tarka lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem; Tarka lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuriem ir aknu ciroze ar ascītu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Ilgstošās darbības tabletes jānorij veselas, kopā ar ūdeni, vēlams no rīta pēc ēšanas un katru dienu aptuveni vienā un tai pašā laikā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret verapamila hidrochlorīdu, trandolaprilu vai kādu citu AKE inhibitoru un/vai kalcija kanālu blokatoru, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju saistīta angioedēma anamnēzē;
- pārmantota/idiopātiska angioedēma;
- kardiogēnais šoks;
- nesen pārciests miokarda infarkts ar komplikācijām;
- otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra blokāde bez funkcionējoša kardiostimulatora;
- sinoatriāla blokāde;
- pacienti ar sinusa mezgla vājuma sindromu bez funkcionējoša kardiostimulatora;
- sastrēguma sirds mazspēja;
- priekškambaru plandīšanās/mirgošana, kas saistīta ar papildu vadīšanas ceļiem (piemēram, WPW sindroms);
- smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss <30 ml/min);
- dialīze;
- pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²) Tarka lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu);
- aknu ciroze ar ascītu;
- aortas atveres vai mitrālās vārstules stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija;
- primārs aldosteronisms;
- grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu);
- lietošana bērniem un pusaudžiem (<18 g.v.);
- pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar intravenozajiem bēta adrenoreceptoru antagonistiem (izņemot intensīvās aprūpes nodaļā);
- kombinācijā ar ivabradīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu. Tarka lietošanu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Simptomātiska hipotensija

Noteiktos apstākļos Tarka reizēm var izraisīt simptomātisku hipotensiju. Pacientiem ar stimulētu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu (piemēram, pacientiem ar šķidruma vai sāļu zudumu diurētisku līdzekļu lietošanas, bezsāls diētas ievērošanas, dialīzes, atūdeņošanās, caurejas vai vemšanas dēļ; pacientiem ar pavājinātu kreisā kambara funkciju, renovaskulāru hipertensiju) šis risks ir lielāks.

Šādiem pacientiem šķidruma vai sāļu deficīts jānovērš iepriekš, un ārstēšanu vēlams sākt slimnīcas apstākļos. Pacientus, kuriem titrēšanas laikā rodas hipotensija, jānovieto guļus stāvoklī, un tiem var būt nepieciešama asins tilpuma palielināšana, ievadot šķidrumu iekšķīgi vai intravenozi fizioloģiska

šķīduma veidā. Ārstēšanu ar Tarka parasti var turpināt, līdzko asiņu tilpums un spiediens ir efektīvi koriģēti.

Stingra uzraudzība terapijas sākumā un devas pielāgošanas laikā nepieciešama arī pacientiem ar išēmisko sirds slimību vai cerebrovaskulāru slimību, kuriem pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās var izraisīt miokarda infarktu vai akūtus cerebrovaskulārus traucējumus.

Nieru darbības traucējumi (skatīt arī 4.3. apakšpunktu)

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir jākontrolē nieru darbība.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Tarka var izraisīt hiperkaliēmiju.

Iespējama akūta nieru darbības pasliktināšanās (akūta nieru mazspēja), īpaši pacientiem ar jau iepriekš esošiem nieru darbības traucējumiem vai sastrēguma sirds mazspēju.

Nav pietiekamas Tarka lietošanas pieredzes sekundāras hipertensijas un īpaši – renovaskulāras hipertensijas ārstēšanā. Tarka nedrīkst lietot šiem pacientiem, īpaši tāpēc, ka pacientiem ar bilaterālu nieru artēriju stenozi vai unilaterālu nieres artērijas stenozi, ja ir tikai viena funkcionējoša niere (piemēram, pacientiem ar pārstādītu nieri), pastāv akūtas nieru funkcijas zuduma risks.

Lai gan labi izstrādātos salīdzinošos pētījumos ir pierādīts, ka nieru funkcijas traucējumiem nav ietekmes uz verapamila farmakokinētiku pacientiem ar nieru mazspēju gala stadijā, vairāki atsevišķi ziņojumi liecina, ka pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem verapamils jālieto piesardzīgi, un tie rūpīgi jānovēro. Verapamilu nevar izdalīt ar hemodialīzes palīdzību.

Proteinūrija

Proteinūrijas iespējamība ir paaugstināta pacientiem ar jau pastāvošiem nieru darbības traucējumiem vai arī lietojot salīdzinoši lielas AKE inhibitoru devas.

Cukura diabēta pacienti

Ar iekšķīgi lietotiem pret diabēta līdzekļiem vai insulīnu ārstētiem cukura diabēta pacientiem pirmajā AKE inhibitora terapijas mēnesī stingri jākontrolē glikēmija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Smagi aknu darbības traucējumi

Nav pietiekamas pieredzes pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšanā, tāpēc Tarka lietošana nav ieteicama. Tarka ir kontrindicēta pacientiem, kuriem ir aknu ciroze ar ascītu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ļoti retos gadījumos AKE inhibitoru terapija bijusi saistīta ar sindromu, kas sākas ar holestatisku dzelti vai hepatītu un progresē līdz zibensātrai nekrozei un reizēm arī nāvei. Šī sindroma mehānisms nav skaidrs. Pacientiem, kuri lieto Tarka un kuriem rodas dzelte vai izteikti paaugstinās aknu enzīmu līmenis, jāpārtrauc Tarka lietošana un viņiem jānodrošina medicīniskā uzraudzība.

Angioedēma

Retos gadījumos AKE inhibitori (tādi kā trandolaprils) var izraisīt angioedēmu, kas izpaužas kā sejas, ekstremitāšu, mēles, rīkles un/vai balsenes tūska. Pacientiem, kuriem rodas angioedēma, nekavējoties jāpārtrauc trandolaprila lietošana un jāatrodas medicīniskā uzraudzībā, līdz tūska izzūd.

Sejas angioedēma parasti izzūd pati. Tūska, kas skar ne tikai seju, bet arī balseni, elpceļu nosprostošanās dēļ var būt dzīvībai bīstama.

Ar AKE inhibitoriem ārstētiem melnādainiem pacientiem par angioedēmu ziņots biežāk nekā pacientiem ar citu ādas krāsu.

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta palielināta angioedēmas riska dēļ. Ārstēšanu ar sakubitrilu/valsartānu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc trandolaprila pēdējās devas lietošanas. Ārstēšanu ar trandolaprilu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas (piemēram, elpceļu vai mēles pietūkuma ar elpošanas traucējumiem vai bez tiem) risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Racekadotrila, mTOR inhibitoru (piemēram, sirolima, everolima, temsirolima) un vildagliptīna lietošana pacientam, kurš jau lieto AKE inhibitoru, jāsamazina.

Angioedēma, kas skar mēli, rīkli vai balseni, gadījumā nekavējoties zemādā jāievada 0,3-0,5 ml adrenalīna šķīduma (1:1000), vienlaikus veicot citu nepieciešamo ārstēšanu.

Piesardzība jāievēro pacientiem ar idiopātisku angioedēmu anamnēzē, un Tarka ir kontrindicēta, ja angioedēma bijusi kā AKE inhibitoru blakusparādība (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar renovaskulāru hipertensiju

AKE inhibitori var būt lietderīgi, līdz tiek sasniegts ārstnieciskais efekts renovaskulārās hipertensijas gadījumā vai arī šāda procedūra nav jāveic. Ja pacienti ar iepriekš diagnosticētu unilaterālu vai bilaterālu nieru artērijas stenozi tiek ārstēti ar AKE inhibitoriem, palielinās smagas arteriālas hipotensijas un nieru nepietiekamības risks. Diurētiskie līdzekļi var vēl vairāk pastiprināt šo risku. Pacienti pat ar unilaterālu nieru artērijas stenozi var attīstīties nieru funkcijas zudums pie necīgām kreatinīna izmaiņām serumā. Šādiem pacientiem terapija jāuzsāk slimnīcā stingrā medicīniskā uzraudzībā ar zemām devām un rūpīgu devas pielāgošanu. Ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem jāpārtrauc un terapijas pirmo nedēļu laikā jākontrolē nieru funkcija un kālija līmenis serumā.

Zarnu angioedēma

Ar AKE inhibitoriem ārstētiem pacientiem ziņots arī par zarnu angioedēmu. Tas jāņem vērā trandolaprilu lietojošiem pacientiem, kuri sūdzas par sāpēm vēderā (ar sliktu dūšu, vemšanu vai bez tās).

Neitropēnija/agranulocitoze

Šķiet, ka neitropēnijas risks ir atkarīgs no devas un tipa, kā arī no pacienta klīniskā stāvokļa. To reti novēro pacientiem bez komplikācijām, taču tā iespējama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, īpaši ja tie ir saistīti ar kolagēnu asinsvadu slimību, piemēram, sistēmisko sarkano vilkēdi, sklerodermiju, kā arī ārstēšanu ar imūnsupresantiem. Pēc AKE inhibitora lietošanas pārtraukšanas neitropēnija izzūd.

Klepus

Ārstēšanas laikā ar AKE inhibitoru var parādīties sauss un neproduktīvs klepus, kas izzūd pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Kālija līmenis serumā

AKE inhibitori var izraisīt hiperkaliēmiju, jo tie nomāc aldosterona izdalīšanos. Ietekme pacientiem ar normālu nieru darbību parasti nav nozīmīga. Taču pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un/vai pacientiem, kuri lieto kāliju saturošus uztura bagātinātājus (tai skaitā sāls aizvietotājus), kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, trimetoprimu vai kotrimoksazolu, kas pazīstams arī kā trimetoprim/sulfametoksazols, un īpaši aldosterona antagonistus vai angiotensīna receptoru blokatorus, var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi un angiotensīna receptoru blokatori pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, jālieto piesardzīgi un jākontrolē arī kālija līmenis serumā un nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Geriatriskā populācija

Tarka ir pētīta tikai nelielam skaitam gados vecāku pacientu ar hipertensiju. Farmakokinētikas dati liecina, ka Tarka sistēmiskā pieejamība gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir lielāka nekā gados jaunākiem. Dažiem gados vecākiem pacientiem iespējama izteiktāka asinsspiediena pazemināšanās nekā citiem. Uzsākot ārstēšanu, ieteicams pārbaudīt nieru darbību.

Ķirurģiskie pacienti

Pacientiem, kuriem tiek veikta plaša ķirurģiska operācija vispārējā narkozē, AKE inhibitori var izraisīt hipotensiju, ko var novērst ar plazmas aizvietošanā līdzekļiem.

Sirds vadīšanas traucējumi

Ārstēšana uzmanīgi jāveic pacientiem ar pirmās pakāpes atrioventrikulāru blokādi (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Bradikardija

Tarka uzmanīgi lietojama pacientiem ar bradikardiju (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Slimības, kuru gadījumā ir traucēta neiromuskulārā pārvade

Tarka uzmanīgi lietojama pacientiem ar slimībām, kuru gadījumā ir traucēta neiromuskulārā pārvade (*myasthenia gravis*, Lambēra-Ītona sindroms, progresējoša Dišēna muskuļu distrofija).

Desensibilizācija

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar AKE inhibitoriem un kuriem vienlaikus tiek veikta desensibilizācija pret dzīvnieku indēm, iespējamās anafilaktoīdas reakcijas (dažos gadījumos dzīvību apdraudošas).

ZBL aferēze

Pacientiem, kuriem tiek veikta ZBL aferēze un kuri vienlaikus lieto AKE inhibitorus, novērotas dzīvību apdraudošas anafilaktoīdas reakcijas.

Pacientu stāvokļa novērtēšanā jāietver nieru darbības pārbaude gan pirms ārstēšanas uzsākšanas, gan arī tās laikā.

Lai izvērtētu Tarka terapeitisko atbildes reakciju, vienmēr pirms nākamās devas jāpārbauda asinsspiediens.

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Tarka 180 mg/2 mg:

Šīs zāles satur 28,0 mg nātrija tabletē, kas ir līdzvērtīgi 1,4% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Tarka 240 mg/4 mg:

Šīs zāles satur 37,3 mg nātrija tabletē, kas ir līdzvērtīgi 1,9% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Litijs

Litija un Tarka kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bēta adrenoblokatori

Savstarpēja kardiovaskulāras ietekmes pastiprināšanās (augstākas pakāpes AV blokāde, augstākas pakāpes sirdsdarbības ātruma samazināšanās, sirds mazspējas indukcija un pastiprināta hipotensija). Asimptomātiska bradikardija (36 sitieni minūtē) ar priekškambaru aritmiju (ritma avota migrācija pa priekškambariem) tika novērota pacientam, kurš vienlaicīgi lietoja timololu (bēta adrenoblokatoru) saturošus acu pilienus un verapamila hidrochlorīdu iekšķīgi.

Digoksīns

Ja verapamilu lieto vienlaikus ar digoksīnu, jāsamazina digoksīna deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

HMG Co-A reduktāzes inhibitori ("statīni")

Skatīt 4.5. apakšpunktu.

Sirds mazspēja

Verapamila komponentes dēļ sirds mazspējas pacientiem, kuriem izsviedes frakcija ir lielāka nekā 35%, jābūt kompensētiem pirms Tarka terapijas uzsākšanas un tie visu laiku atbilstoši jāārstē.

Grūtniecība

AKE inhibitoru lietošanu nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā. Ja vien AKE inhibitoru terapijas turpināšana netiek uzskatīta par būtiski svarīgu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, jāsāk lietot cits antihipertensīvs līdzeklis, kam ir pierādīts lietošanas drošums grūtniecības laikā. Konstatējot grūtniecību, ārstēšana ar AKE inhibitoriem jāpārtrauc nekavējoties un, ja tas ir nepieciešams, jāuzsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tarka lietošana nav ieteicama sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar citām zālēm var rasties farmakodinamiskas mijiedarbības, farmakokinētiskas mijiedarbības vai abu mijiedarbību kombinācijas dēļ. Gadījumos, kad notikumi tiek saistīti gan ar farmakodinamisko, gan farmakokinētisko mijiedarbību, ir iekļauta atsauce uz attiecīgo apakšpunktu.

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

- *Zāles, kas pastiprina angioedēmas risku:*
AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta, jo tā palielina angioedēmas risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- *Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji:* Lai gan kālija līmenis serumā parasti saglabājas normas robežās, dažiem ar trandolaprilu ārstētiem pacientiem var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji var būtiski paaugstināt kālija līmeni serumā. Piesardzība jāievēro arī tad, ja trandolaprilu lieto vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem, kas paaugstina kālija līmeni serumā, piemēram, trimetoprimu un kotrimoksazolu (trimetoprimu/sulfametoksazolu), jo zināms, ka trimetoprimis darbojas līdzīgi kā kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, amilorīds. Tādēļ trandolaprila kombinēšana ar iepriekš minētajām zālēm nav ieteicama. Ja indicēta vienlaicīga lietošana, šīs zāles jālieto piesardzīgi un bieži jākontrolē kālija līmenis serumā.
- *Ciklosporīns:* Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar ciklosporīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.
- *Heparīns:* Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar heparīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.
- *Dantrolēns:* nav ieteicama vienlaikus verapamila un dantrolēna lietošana.
- *Litijs:* ja liitijs tiek lietots vienlaikus ar verapamilu, ir ziņots gan par litija iedarbības palielināšanos, gan samazināšanos. Vienlaikus AKE inhibitoru lietošana kopā ar litiju var samazināt litija izdalīšanos. Bieži jākontrolē litija līmenis serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- *Intravenozos bēta blokatorus* nedrīkst lietot Tarka terapijas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Verapamila un bēta blokatoru kombinācija var izraisīt spēcīgus AV vadīšanas traucējumus, kas var dažos gadījumos izraisīt izteiktu bradikardiju: var rasties arī smaga kardiodepresija.
- *Kolhicīns* ir gan CYP3A, gan izdales transportsistēmas P-glikoproteīna (P-gp) substrāts. Ir zināms, ka verapamils inhibē CYP3A un P-gp. Ja verapamilu lieto vienlaikus ar kolhicīnu, tad verapamils, inhibējot P-gp un/vai CYP3A, var izraisīt pastiprinātu kolhicīna iedarbību. Kombinēta lietošana nav ieteicama.
- *Ivabradīns* – vienlaicīga lietošana ar ivabradīnu ir kontrindicēta verapamila papildus sirds ritmu samazinošā efekta dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- *HIV pretvīrusu līdzekļi* - dažu HIV pretvīrusu līdzekļu, piemēram, ritonavīra, metabolismu kavējošās darbības dēļ var paaugstināties verapamila koncentrācija plazmā. Jāievēro piesardzība, vai arī var samazināt verapamila devu.

Piesardzība lietošanā

- *Antihipertensīvie līdzekļi*: Tarka hipotensīvās iedarbības pastiprināšanās (skatīt Farmakokinētisko mijiedarbību ar verapamilu).
- *Diurētiskie līdzekļi*: pacientiem, kuri saņem diurētiskus līdzekļus un it īpaši tiem, kuriem ir tilpuma un/vai sāls nepietiekamība, pēc AKE inhibitoru terapijas uzsākšanas var rasties pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās. Hipotensīvās iedarbības iespējamību var samazināt, pārtraucot diurētisko līdzekļu lietošanu, palielinot šķidruma vai sāls lietošanu pirms zemu devu terapijas uzsākšanas. Turpmāka devas palielināšana jāveic piesardzīgi.
- *Anestēzijas līdzekļi*: Tarka var pastiprināt noteiktu anestēzijas līdzekļu hipotensīvo iedarbību.
- *Narkotiski/antipsihotiski līdzekļi*: var rasties posturāla hipotensija.
- *Trankvilizatori/antidepresanti*: tāpat kā ar visiem antihipertensīviem līdzekļiem, pastāv palielināts ortostatiskas hipotensijas risks, Tarka lietojot kombinācijā ar galvenajiem trankvilizatoriem vai antidepresantiem, kas satur *imipramīnu* (skatīt Farmakokinētisko mijiedarbību ar verapamilu).
- *Allopurinols, citostatiskie vai imūnsupresīvie līdzekļi, sistēmiskie kortikosteroīdi vai prokaīnamīds*: vienlaikus lietošana kopā ar AKE inhibitoriem var izraisīt palielinātu leikopēnijas risku (skatīt Farmakokinētisko mijiedarbību ar verapamilu).
- *Kardiodepresīvie līdzekļi*: verapamila un kardiodepresantu, t.i., zāļu, kas kavē sirds impulsa rašanos un vadīšanu (piemēram, bēta adrenoblokatori, antiaritmiskie līdzekļi, inhalācijas anestēzijas līdzekļi) vienlaikus lietošana var izraisīt nevēlamas papildu iedarbības (skatīt Farmakokinētisko mijiedarbību ar verapamilu).
- *Hinidīns*: vienlaikus hinidīna lietošana kopā ar verapamilu iekšķīgi pacientiem ar hipertrofisku (obstruktīvu) kardiomiopātiju nelielā skaitā gadījumu ir izraisījusi hipotensiju un plaušu tūsku (skatīt Farmakokinētisko mijiedarbību ar verapamilu).
- *Digoksīns un digitoksīns*: ir ziņots, ka vienlaikus digoksīna un verapamila lietošana var izraisīt par 50-75% augstāku digoksīna koncentrāciju plazmā, kas prasa digoksīna un digitoksīna devu samazināšanu. Ir zināms, ka verapamils par attiecīgi 27% un 29% samazina kopējo digitoksīna klīrensu un ekstrarenālo klīrensu (skatīt Farmakokinētisko mijiedarbību ar verapamilu).
- *Citi tiešie perorālie antikoagulantī (TOAK)*: paredzams, ka TOAK, kas ir P-gp substrāts un/vai tiek metabolizēts ar CYP3A4 starpniecību, sistēmiskā biopieejamība palielināsies, lietojot vienlaicīgi ar verapamilu. Dati norāda uz iespējamu paaugstinātu asiņošanas risku īpaši tiem pacientiem, kuriem ir papildus riska faktori. Lietojot kopā ar verapamilu, TOAK deva varētu būt jāsamazina (norādes par devām skatīt TOAK zāļu aprakstā).
- *Miorelaksanti*: miorelaksantu (piemēram, neiromuskulāro blokatoru) iedarbība var tikt pastiprināta. Klīniskie dati un pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka verapamila hidrohlorīds var pastiprināt neiromuskulāro blokatoru (kurārei līdzīgi līdzekļi un depolarizējoši līdzekļi) aktivitāti.

Jāņem vērā

- *Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL)*: tāpat kā ar visiem antihipertensīviem līdzekļiem, NPL (tai skaitā acetilsalicilskābe lielās devās, ko lieto kā pretiekaisuma zāles, piemēram, sāpju atvieglošanai) var samazināt trandolaprila antihipertensīvo iedarbību. Ja jebkādu NPL pievieno vai pārtrauc lietot pacientam, kurš saņem trandolaprilu, jāpalielina asinsspiediena kontroles biežums. Turklāt ir aprakstīts, ka NPL un AKE inhibitori izraisa papildinošu iedarbību uz kālija līmeņa palielināšanos serumā, bet nieru funkcija var samazināties. Šī iedarbība principā ir atgriezeniska un biežāk rodas pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem. Pacientiem ar sirds mazspēju jāizvairās no NPL, tai skaitā acetilsalicilskābes lietošanas kopā ar AKE inhibitoriem, ja vien acetilsalicilskābi lieto mazās devās kā trombocītu agregācijas inhibitoru. Vienlaikus acetilsalicilskābes lietošana kopā ar verapamilu var palielināt acetilsalicilskābes nevēlamo blakusparādību profilu (var palielināt asiņošanas risku).
- *Antacīdie līdzekļi*: izraisa samazinātu AKE inhibitoru biopieejamību.
- *Simpatomimētiskie līdzekļi*: var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo iedarbību; pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai apstiprinātu vēlamās iedarbības sasniegšanu.
- *Alkohols*: pastiprina Tarka hipotensīvo iedarbību.

- *Pretidiabēta līdzekļi*: individuālos gadījumos, it īpaši, uzsākot terapiju pastiprinātas glikozes līmeņa asinīs samazināšanās dēļ, var būt nepieciešams pielāgot pretidiabēta līdzekļa vai Tarka devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- *Metformīns*: lietojot verapamilu vienlaicīgi ar metformīnu, var samazināties metformīna efektivitāte.
- Vienlaicīga AKE inhibitoru un mTOR (zīdītāju rapamicīna mērķi) inhibitoru (piemēram, temsirolīms, sirolīms, everolīms) terapija var palielināt angioedēmas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība ar verpamilu

In vitro metabolisma pētījumos noskaidrots, ka verapamila hidrohlorīdu metabolizē citohroms P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C18. Pierādīts, ka verapamils ir CYP3A4 enzīmu un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors. Ziņots par klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar CYP3A4 inhibitoriem, izraisot verapamila līmeņa paaugstināšanos plazmā, bet CYP3A4 induktori izraisījuši verapamila līmeņa pazemināšanos plazmā, tāpēc jākontrolē, vai pacientiem nav zāļu mijiedarbības. Vienlaicīga verapamila un citu zāļu lietošana, ko primāri metabolizē CYP3A4 vai tās ir P-gp substrāts, var būt saistīta ar zāļu koncentrācijas paaugstināšanos, kas var pastiprināt vai paildzināt vienlaicīgi lietoto citu zāļu terapeitisko darbību un blakusparādības. Piemēri šādām mijiedarbībām:

(a) Verapamils var palielināt šādu zāļu līmeni plazmā:

- *almotriptāns, buspīrons, karbamazepīns, ciklosporīns, digoksīns, digitoksīns, tiešie perorālie antikoagulantī (piemēram, dabigatrāns, rivaroksabāns), doksorubicīns, everolīms, gliburīds (glibenklamīds), imipramīns, metoprolols, midazolāms, prazosīns, propranolols, hinidīns, sirolīms, takrolīms, terazosīns un teofilīns*, tādējādi palielinot šo savienojumu toksicitātes risku. Ja nepieciešams, jāapsver devas pielāgošana vai papildus plazmas koncentrācijas kontrole.
- *HMG-CoA reduktāzes inhibitori*: ir ziņots par palielinātu simvastatīna (metabolizē CYP3A4) iedarbību serumā, ja to lieto vienlaikus ar verpamilu. Tiek ziņots, ka lietojot verpamilu vienlaikus ar simvastatīnu lielās devās, ir palielināts miopātijas/rabdomiolīzes risks. Būtu attiecīgi jāpielāgo simvastatīna (un citu statīnu, ko metabolizē CYP3A4, piemēram, atorvastatīna un lovastatīna) deva.
- Paredzams, ka vienlaicīga verapamila un dabigatrāna lietošana var izraisīt dabigatrāna plazmas koncentrācijas paaugstināšanos. Asiņošanas riska dēļ ir jāievēro piesardzība. Lietojot dabigatrāna eteksilātu (150 mg) kopā ar iekšķīgi lietojamu verpamilu, dabigatrāna C_{max} un AUC rādītāji bija paaugstināti, taču šīs izmaiņas apjoms ir atkarīgs no verapamila lietošanas laika un zāļu formas. Dabigatrāna iedarbība palielinājās, lietojot 240 mg verapamila ilgstošās darbības zāļu formas (C_{max} palielinājās par aptuveni 90% un AUC – par aptuveni 70%). Ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība, lietojot verpamilu kopā ar dabigatrāna eteksilātu, un īpaši, ja rodas asiņošana, galvenokārt pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

(b) Verapamila koncentrāciju var palielināt: *atorvastatīns, cimetidīns, klaritromicīns, eritromicīns un telitromicīns*. Ir pierādīts, ka *greipfrūtu sula* var palielināt verapamila, kas ir Tarka sastāvdaļa, līmeni plazmā. Tādēļ greipfrūtu sulu nedrīkst lietot kopā ar Tarka.

(c) Verapamila koncentrāciju var samazināt: *fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns, sulfīnpirazons un asinszāle*.

Trandolaprila zāļu mijiedarbības

Retos gadījumos ziņots par nitrītoīdām reakcijām (simptomi ietver sejas piesarkumu, sliktu dūšu, vemšanu un hipotensiju) pacientiem, kuri terapijā saņem zelta injekcijas (nātrija aurotiomalātu) un vienlaikus lieto AKE inhibitorus, tai skaitā Tarka.

Lietošana kopā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem vai aliskirēnu

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

AKE inhibitorus neiesaka lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AKE inhibitoru lietošana grūtniecības 2. un 3. trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi attiecībā uz teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru lietošanas pirmajā grūtniecības trimestrī nav bijuši pārliecinoši, tomēr nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Ja vien AKE inhibitoru terapijas turpināšana netiek uzskatīta par būtiski svarīgu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, jāsāk lietot cits antihipertensīvs līdzeklis, kam ir pierādīts lietošanas drošums grūtniecības laikā. Konstatējot grūtniecību, ārstēšana ar AKE inhibitoriem jāpārtrauc nekavējoties un, ja tas ir nepieciešams, jāuzsāk alternatīva terapija.

AKE inhibitoru iedarbība otrajā un trešajā trimestrī, kā zināms, ir cilvēkam fetotoksiska (pavājināta nieru darbība, oligohidramnija, aizkavēta galvaskausa pārkaulošanās) un izraisa toksicitāti jaundzimušajam (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja auglis ir bijis pakļauts trandolaprila iedarbībai no grūtniecības otrā trimestra, ieteicama nieru darbības un galvaskausa ultraskaņas izmeklēšana. Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jāizmeklē, vai nerodas hipotensija (skatīt arī 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Verapamils var kavēt kontrakcijas, ja to lieto grūtniecības beigās. Pamatojoties uz farmakoloģiskajām īpašībām, tāpat nevar izslēgt augļa bradikardiju un hipotensiju.

Barošana ar krūti

Verapamils nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Informācija par trandolaprila lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Tarka lietošana šajā laikā nav ieteicama, un pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārārstējamā drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Dati nav pieejami, tomēr nevar pilnīgi izslēgt ietekmes iespējamību, jo var rasties tādas blakusparādības kā reibonis un nogurums. Tarka var paaugstināt alkohola līmeni asinīs un palēnināt tā elimināciju. Tāpēc var būt pastiprināta alkohola iedarbība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Tarka nevēlamās blakusparādības atbilst tās sastāvdaļu vai attiecīgās zāļu grupas zināmajām blakusparādībām. Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir klepus, galvassāpes, aizcietējums, vertigo, reibonis un karstuma viļņi (skatīt tabulu tālāk).

Tabulā parādītas gan brīvprātīgi ziņotās, gan klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības. Katrā orgānu sistēmas grupā nevēlamās blakusparādības zem virsrakstiem minētas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)
Infekcijas un infestācijas			<i>Herpes simplex</i>	Bronhīts	Augšējo elpceļu infekcija, faringīts, sinusīts*, rinīts*,

					glosīts*, urīnceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				Leikopēnija, pancitopēnija, trombocitopēnija	Agranulocitoze, samazināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīta indekss, hemolītiskā anēmija*
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība			
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperlipidēmija	Anoreksija		Pastiprināta ēstgriba, hiperkaliēmija, hiperholesterinēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija, hiperurikēmija, podagra, enzīmu patoloģijas
Psihiskie traucējumi				Agresija, trauksme, depresija, nervozitāte	Miega traucējumi*, halucinācijas, samazināta dzimumtieksme, apjukuma stāvoklis*
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis, galvassāpes	Trīce, miegainība	Ģībonis	Līdzsvara traucējumi, bezmiegs, parestēzija, hiperestēzija, samaņas zudums, garšas sajūtas izmaiņas, asinsizplūdums smadzenēs	Tranzitora išēmiska lēkme*, insults, muskuļu raustīšanās, migrēna, ekstrapiramidāli traucējumi, paralīze (tetraparēze)
Acu bojājumi				Redzes traucējumi, apmiglota redze	Blefarīts, konjunktīvas tūska, acu bojājumi
Ausu un labirinta bojājumi	Vertigo				Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	Pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde	Sirdsklauves		Stenokardija, priekškambaru mirgošana, bradikardija, sirdsdarbības apstāšanās, sirds mazspēja, tahikardija	Miokarda infarkts, Atrioventrikulāra blokāde (2., 3. pakāpe), sinusa bradikardija, sinusa mezgla apstāšanās, asistolija,

					aritmija, kambaru tahikardija, miokarda išēmija, izmaiņas elektrokardiogramā
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi, šoks, pietvīkums, hipotensija, ortostatiska hipotensija (skatīt arī 4.4. apakšpunktā)			Asinsspiediena svārstības	Hipertensija, angiopātija, perifēro asinsvadu traucējumi, varikozas vēnas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus			Astma, aizdusa, deguna blakusdobumu aizlikums	Bronhu spazmas, augšējo elpceļu iekaisums, augšējo elpceļu aizlikums, produktīvs klepus, rīkles iekaisums, rīkles gala un balsenes sāpes, deguna asiņošana, elpošanas traucējumi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums	Sāpes vēderā, caureja, gastrointestināli traucējumi, slikta dūša		Sausums mutē, sausums rīklē, pankreatīts, vemšana	Diskomforta sajūta vēderā, dispepsija, gastrīts, flatulence, smaganu hiperplāzija, hematemēze, ileuss, zarnu angioedēma*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Novirzes aknu funkcionālo testu rezultātos	Hiperbilirubinēmija	Holestāze, hepatīts, dzelte	Holestātiska dzelte*
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, izsitumi, sejas tūska, hiperhidroze	Matu izkrišana (alopēcija), ādas bojājumi	Angioedēma (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), <i>Erythema multiforme</i> , psoriāze, dermatīts, nātrene	Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze, purpura, ekzēma, akne, sausa āda
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Artralģija, muskuļu sāpes, muskuļu vājums	Muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, kaulu sāpes, osteoartrīts, muskuļu spazmas
Nieru un		Poliūrija	Azotēmija	Nieru mazspēja,	Pollakiūrija

urīnizvades sistēmas traucējumi				akūta* (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Ginekomastija, erektilā disfunkcija	Galaktoreja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Sāpes krūtīs		Nogurums, astēnija, perifēra tūska, tūska	Drudzis, neparasta pašsajūta, savārgums
Izmeklējumi				Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, kālija līmeņa paaugstināšanās asinīs, transamināžu līmeņa paaugstināšanās, imūnglobulīnu līmeņa paaugstināšanās, gamma glutamiltransferāzes līmeņa paaugstināšanās, asins laktāta dehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās, lipāzes līmeņa paaugstināšanās	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs

* Par minētajām blakusparādībām ziņots AKE inhibitoru grupas zāļu lietošanas gadījumā.

Reizēm pēc ārstēšanas sākšanas ar AKE inhibitoriem radusies simptomātiska vai smaga hipotensija. Īpaši tā var rasties noteiktu riska grupu pacientiem, piemēram, pacientiem ar stimulētu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu.

Par tālāk minētajām blakusparādībām Tarka lietošanas gadījumā vēl nav ziņots, taču uzskata, ka tās ir saistītas ar fenilalkilamīna grupas kalcija kanālu blokatoru lietošanu.

- *Endokrīnās sistēmas traucējumi:* ir aprakstīta hiperprolaktinēmija.
- *Nervu sistēmas traucējumi:* dažos gadījumos var būt ekstrapiramidāli traucējumi (tādi kā Parkinsona slimība, horeoatetoze, distonija). Līdzšinējā pieredze liecina, ka pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas šie simptomi izzūd. Saņemti atsevišķi ziņojumi par *myasthenia gravis*, miastēnisko sindromu (tāds kā Lambēra-Ītona sindroms) un Dišēna muskuļu distrofiju.
- *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:* smaganu hiperplāzija pēc ilgstošas ārstēšanas rodas ļoti reti un pēc terapijas pārtraukšanas tā izzūd.
- *Ādas un zemādas audu bojājumi:* aprakstīts Stīvensa-Džonsona sindroms un eritromelalģija. Atsevišķos gadījumos alerģisks dermatīts, piemēram, eritēma.
- *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:* aprakstīta galaktoreja.

Hipotensija pacientiem ar stenokardiju vai cerebrovaskulāriem traucējumiem, lietojot verapamilu, var novest pie miokarda infarkta vai cerebrovaskulāriem traucējumiem.

Saistībā ar kombinētu verapamila un kolhicīna lietošanu ir bijis viens pēcreģistrācijas ziņojums par paralīzi (tetraparēzi). To varbūt bija izraisījis kolhicīns, šķērsojot hematoencefālisko barjeru verapamila izraisītās CYP3A4 un P-gp inhibīcijas dēļ. Vienlaikus verapamila un kolhicīna lietošana nav ieteicama.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Lielākā klīniskajos pētījumos lietotā deva bija 16 mg trandolaprila. Šī deva neizraisīja nepanesības pazīmes vai simptomus. Tarka pārdozēšanas gadījumā verapamila komponentes dēļ var rasties šādas pazīmes un simptomi: hipotensija, bradikardija, AV blokāde, asistolija un negatīva inotropā darbība, un akūts respiratorā distresa sindroms. Pārdozēšanas dēļ ir bijuši nāves gadījumi.

Tarka pārdozēšanas gadījumā AKE inhibitoras komponentes dēļ var rasties šādas pazīmes un simptomi: stipra hipotensija, šoks, stupors, bradikardija, elektrolītu līdzsvara traucējumi, nieru mazspēja, hiperventilācija, tahikardija, sirdsklauves, reibonis, trauksme un klepus.

Ārstēšana

Pēc Tarka tablešu pārdozēšanas jāapsver zarnu trakta skalošana. Turpmāku verapamila uzsūkšanos no kuņģa-zarnu trakta jānovērš ar kuņģa skalošanu, absorbenta (aktivētās ogles) un caurejas līdzekļa lietošanu.

Smagas hipotensijas (piemēram, šoka) gadījumā bez vispārējiem pasākumiem (adekvāta asins tilpuma nodrošināšana ar plazmu vai plazmas aizstājējiem) var būt nepieciešams ievadīt pozitīvi inotropas zāles, piemēram, dopamīnu, dobutamīnu vai izoprenalīnu.

Tarka pārdozēšanas ārstēšanai jābūt uzturošai. Verapamila hidrohlorīda komponentes pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ietver parenterālu kalcija ievadīšanu, bēta adrenerģisko stimulāciju un kuņģa-zarnu trakta skalošanu. Tarka ilgstošās darbības verapamila komponentes iespējamās aizkavētās uzsūkšanās dēļ pacientiem var būt nepieciešama novērošana un hospitalizācija līdz 48 stundām. Verapamila hidrohlorīdu nevar izvadīt ar hemodialīzi.

Ieteicamā trandolaprila pārdozēšanas ārstēšana ir intravenoza fizioloģiskā šķīduma ievadīšana. Ja rodas hipotensija, pacients jānogulda šoka pozā. Ja tas ir iespējams, var apsvērt arī ārstēšanu ar angiotenzīna II infūziju un/vai intravenozu kateholamīnu ievadīšanu. Ja zāles lietotas iekšķīgi un pārdozēšana ir nesena, veicami pasākumi trandolaprila izvadīšanai (piemēram, ierosinot vemšanu, veicot kuņģa skalošanu, ievadiet absorbentus un nātrija sulfātu). Nav zināms, vai trandolaprilu (vai tā aktīvo metabolītu, trandolaprilātu) var izvadīt ar hemodialīzi. Pret terapiju rezistentas bradikardijas gadījumā indicēta ārstēšana ar elektrokardiostimulatoru. Bieži jākontrolē dzīvībai svarīgās pazīmes, elektrolītu līmenis serumā un kreatinīna koncentrācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Trandolaprils un verapamils, ATĶ kods: C09BB10.

Tarka ir sirdsdarbības ātrumu samazinoša kalcija antagonista verapamila un AKE inhibitora trandolaprila fiksēta kombinācija.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Verapamils

Verapamila farmakoloģisko darbību nosaka kalcija jonu iekļūšanas kavēšana caur lēnajiem šūnas membrānas kanāliem asinsvadu gludās muskulatūras šūnās, kā arī impulsu pārvades un kontraktīlajās sirds šūnās.

Verapamila darbības mehānismam ir šāda ietekme:

- Arteriāla vazodilatācija.
Verapamils pazemina arteriālo spiedienu, paplašinot perifērās arteriolas gan miera stāvoklī, gan pie noteikta slodzes līmeņa.
Šī kopējās perifērās pretestības (pēcslodzes) samazināšanās mazina miokarda nepieciešamību pēc skābekļa, kā arī enerģijas patēriņu.
- Miokarda kontraktilitātes samazināšana.
Verapamila negatīvo inotropo iedarbību var kompensēt kopējās perifērās pretestības samazināšanās.
Sirds indekss nesamazināsies, ja vien pacientam jau iepriekš nav bijusi kreisā kambara disfunkcija.

Verapamils neietekmē sirds simpātisko regulāciju, jo tas nebloķē bēta adrenoreceptorus. Tāpēc spastisks bronhīts un līdzīgi traucējumi nav kontrindikācija verapamila lietošanai.

Trandolaprils

Trandolaprils nomāc plazmas renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu. Renīns ir endogēns enzīms, ko sintezē nieres un kas izdalās asinsritē, kur pārvērš angiotenzinogēnu par angiotenzīnu I – salīdzinoši neaktīvu dekaeptīdu. Tad angiotenzīnu konvertējošais enzīms, peptidildipeptidāze, pārvērš angiotenzīnu I par angiotenzīnu II. Angiotenzīns II ir spēcīgs vazokonstriktors, kas izraisa artēriju sašaurināšanos un asinsspiediena paaugstināšanos, kā arī virsnieru dziedzera stimulāciju, lai izdalītu aldosteronu. AKE inhibīcija izraisa angiotenzīna II daudzuma samazināšanos plazmā, tāpēc mazinās vazopresorā darbība un aldosterona sekrēcija. Lai gan aldosterona sekrēcijas mazināšanās ir neliela, iespējama neliela kālija koncentrācijas paaugstināšanās serumā vienlaikus ar nātrija un šķidruma zudumu. Angiotenzīna II negatīvās atgriezeniskās saites pārtraukšana uz renīna sekrēciju izraisa plazmas renīna aktivitātes palielināšanos.

Vēl viena konvertējošā enzīma funkcija ir sašķelt spēcīgo vazodilatējošo kinīna peptīdu bradikinīnu līdz neaktīviem metabolītiem. Tāpēc AKE inhibīcija izraisa paaugstinātu cirkulējošās un lokālās kalikreīna-kinīna sistēmas aktivitāti, kas veicina perifēro vazodilatāciju, aktivējot prostaglandīnu sistēmu. Iespējams, ka šis mehānisms ir iesaistīts AKE inhibitoru hipotensīvajā darbībā un nosaka dažas blakusparādības. Pacientiem ar hipertensiju AKE inhibitoru lietošana izraisa asinsspiediena pazemināšanos guļus un stāvus pozīcijā aptuveni vienādā mērā bez kompensatoras sirds darbības paātrināšanās. Perifērā arteriālā pretestība samazinās, nemainoties vai palielinoties sirds izviedeī.

Asins plūsma nierēs palielinās un glomerulārās filtrācijas ātrums parasti nemainās. Optimālas asinsspiediena pazemināšanās sasniegšanai dažiem pacientiem var būt nepieciešamas vairākas terapijas nedēļas. Antihipertensīvā iedarbība ilgstošas terapijas laikā saglabājas. Pēkšņas terapijas pārtraukšanas gadījumā nav novērota strauja asinsspiediena paaugstināšanās.

Trandolaprila antihipertensīvā iedarbība sākas vienu stundu pēc lietošanas un ilgst vismaz 24 stundas, taču trandolaprils neietekmē asinsspiediena diennakts svārstības.

Klīniskā efektivitāte un drošums**Tarka**

Ne pētījumos ar dzīvniekiem, ne ar veseliem brīvprātīgajiem nav pierādīta farmakokinētiska vai ar RAAS saistīta mijiedarbība starp verapamilu un trandolaprilu. Tādējādi šo abu aktīvo vielu novēroto sinerģisko darbību varētu izraisīt to papildinošā farmakodinamiskā darbība.

Klīniskajos pētījumos Tarka efektīvāk pazemināja paaugstinātu asinsspiedienu, nekā katra no aktīvajām vielām atsevišķi. Ilgstošos pētījumos pierādīts Tarka drošums un labā panesamība.

Papildus pētījumi hipertensīviem pacientiem

Iedarbība, kas novērota hipertensīviem pacientiem ar koronāro artēriju slimību

Starptautiskajā verapamila SR un trandolaprila pētījumā (*INternational VERapamil SR/trandolapril Study*, INVEST) randomizētā, atvērtā, slēpta gala rādītāja programmā tika vērtēti saslimstības un mirstības rezultāti, salīdzinot ilgstošās darbības verapamila terapiju ar atenolola terapiju 22576 pacientiem, kuri bija vecāki par 50 gadiem un kam bija diagnosticēta hipertensija un koronāro artēriju slimība. Abās grupās pacientu deva tika titrēta līdz maksimāli panesamajai un/vai ne-pētījuma antihipertensīvajām zālēm. Trandolaprils tika rekomendēts visiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, diabētu vai sirds mazspēju neatkarīgi no ārstēšanas grupas. Vidējais pēcuzraudzības periods bija 2,7 gadi. Verapamila terapija bija vienlīdzīga ar atenolola terapiju, novēršot visu cēloņu mirstību, miokarda infarktu vai insultu pacientiem ar hipertensiju un koronāro artēriju slimību. Divu gadu asinsspiediena kontrole abās grupās bija līdzīga. Vairāk nekā 80% pacientu bija nepieciešamas 2 vai vairākas zāles, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu. Trandolaprils tika izmantots 63% pacientu verapamila grupā un 52% pacientu atenolola grupā. Vairāk nekā 70% no kopējā INVEST pacientu skaita sasniedza mērķa asinsspiedienu <140/90 mm Hg. Augsta riska pacientiem ar diabētu vai nieru slimību bija jāsasniedz zemāks asinsspiediens, lai to uzskatītu par kontrolētu. Kopumā ņemot, ziņotās blakusparādības bija minimālas un biežuma ziņā līdzīgas abu grupu starpā. Pacientiem, kam, iestājoties pētījumā, nebija cukura diabēts, mazāk no jauna diagnosticētu cukura diabēta gadījumu bija ilgstošās darbības verapamila grupā, to salīdzinot ar atenolola grupu (7,0% pret 8,8%, riska attiecība 0,85, $p < 0,01$).

Pētījumi hipertensīviem pacientiem ar diabētisko nefropātiju

Divos lielos randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Pētījumi hipertensīviem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ <60 ml/min/1,73 m²)

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tarka

Tarka tabletes ir apvalkotas un tajās ir kārtā, kas nodrošina ilgstošu verapamila hidrohlorīda izdali, kā arī atsevišķa kārtā, kas nodrošina tūlītēju trandolaprila izdali. Tā kā nav zināma kinētiskā mijiedarbība

starp verapamilu un trandolaprilu vai trandolaprilātu, tad šo divu zāļu atsevišķo sastāvdaļu kinētiskie parametri attiecas arī uz kombinēto produktu.

Verapamils

Verapamila hidrohlorīds ir racēmisks maisījums, kas sastāv no R-enantiomēra un S-enantiomēra vienādās daļās. Verapamils tiek plaši metabolizēts. Norverapamils ir viens no 12 metabolītiem, kas atklāti urīnā, tam piemīt 10-20% verapamila farmakoloģiskās aktivitātes, un tas sastāda 6% no izvadītajām zālēm. Norverapamila un verapamila līdzsvara koncentrācijas plazmā ir līdzīgas. Pēc vairākkārtējas vienreiz dienā lietošanas līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta trīs līdz četrus dienu laikā.

Uzsūkšanās

Vairāk kā 90% iekšķīgi lietotā verapamila strauji uzsūcas tievajās zarnās. Pateicoties plašam pirmā loka metabolismam aknās vidējā bioloģiskā pieejamība ir tikai 22%, un tai ir liela mainība (10-35%). Vidējā bioloģiskā pieejamība pēc atkārtotas lietošanas var palielināties līdz 30%. Vidējais laiks, līdz tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā, ir 4 līdz 15 stundas. Norverapamila maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 5 līdz 15 stundās pēc devas lietošanas. Uztura klātbūtnei nav ietekmes uz verapamila bioloģisko pieejamību.

Izkliede

Vidējais laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā ir 4 stundas. Maksimālā norverapamila koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 6 stundas pēc devas lietošanas. Līdzsvara stāvoklis pēc atkārtotas lietošanas reizi dienā tiek sasniegts pēc 3-4 dienām. Verapamils plaši izplatās ķermeņa audos, veselīgiem cilvēkiem izkļiedes tilpums ir robežās no 1,8 līdz 6,8 l/kg. Aptuveni 90% verapamila saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Verapamils tiek plaši metabolizēts. *In vitro* metabolisma pētījumi liecina, ka verapamilu metabolizē citohroms P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C18. Veselīgiem cilvēkiem pēc iekšķīgas verapamila hidrohlorīda lietošanas notiek plašs metabolisms aknās, kur tiek konstatēti 12 metabolīti, galvenokārt tikai nelielā daudzumā. Kā galvenie metabolīti ir identificēti dažādi verapamila N un O-dealkilēšanas produkti. No šiem metabolītiem tikai norverapamilam piemīt vērā ņemama farmakoloģiska iedarbība (apmēram 20% no pamatvielas), kas tika novērota pētījumā ar suņiem.

Eliminācija

Vidējais eliminācijas pusperiods pēc atkārtotas lietošanas ir 8 stundas. 3-4% devas izdalās caur nierēm nemainītā veidā. Urīnā izdalās 70% metabolītu un izkārnījumos 16%. Apmēram 3-4% no caur nierēm izdalītajām zālēm izdalās neizmainītā veidā. Kopējais verapamila klīrenss ir gandrīz tikpat augsts kā aknu asinsritē, apmēram 1 l/h/kg (robežās: 0,7-1,3 l/h/kg).

Īpašas populācijas

Pediātriskā populācija: Ir pieejama ierobežota informācija par farmakokinētiku pediātriskajā populācijā. Pēc intravenozas lietošanas verapamila vidējais pusperiods bija 9,17 stundas, un vidējais klīrenss bija 30 l/h, bet pieaugušajiem ar 70 kg svaru tas bija apmēram 70 l/h. Pēc perorālas lietošanas līdzsvara koncentrācija plazmā bija nedaudz zemāka pediātriskajā populācijā, nekā to novēroja pieaugušajiem.

Geriatriskā populācija: Vecums var ietekmēt verapamila farmakokinētiku, lietojot to hipertensīviem pacientiem. Gados vecākiem cilvēkiem var būt pagarināts eliminācijas pusperiods. Tika pierādīts, ka verapamila antihipertensīvā iedarbība nav saistīta ar vecumu.

Nieru mazspēja: Kā pierādīts salīdzinošos pētījumos pacientiem ar nieru mazspēju gala stadijā un cilvēkiem ar veselām nierēm, nieru funkcijas traucējumiem nav ietekmes uz verapamila farmakokinētiku. Verapamilu un norverapamilu nevar būtiski izdalīt ar hemodialīzes palīdzību.

Aknu mazspēja: Verapamila bioloģiskā pieejamība un eliminācijas pusperiods ir palielināti pacientiem ar aknu cirozi. Tomēr verapamila kinētika pacientiem ar kompensētu aknu disfunkciju nemainās.

Trandolaprils

Trandolaprils ir priekšzāles, un tas hidrolizējas par aktīvu diacīda metabolītu – trandolaprilātu. Pēc vairākkārtējas trandolaprila lietošanas veseliem brīvprātīgiem un veseliem vai gados vecākiem hipertensīviem pacientiem, trandolaprilāta līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta apmēram četrās dienās.

Uzsūkšanās

Iekšķīgi lietots trandolaprils uzsūcas ātri. Uzsūkšanās ir 40-60%, un tā nav atkarīga no uztura klātbūtnes.

Laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā ir apmēram 30 minūtes.

Izklīde

Trandolaprils ļoti strauji pazūd no plazmas, un tā pusperiods ir mazāks nekā viena stunda.

Trandolaprils plazmā tiek hidrolizēts, un veidojas trandolaprilāts – specifisks angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitors. Veidotais trandolaprilāta daudzums nav atkarīgs no uztura lietošanas.

Vidējā maksimālā trandolaprilāta koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 3 līdz 8 stundām.

Trandolaprilāta absolūtā biopieejamība pēc trandolaprila lietošanas ir aptuveni 13%.

Aptuveni 80% trandolaprila saistās ar plazmas olbaltumvielām, un tas nav atkarīgs no koncentrācijas.

Trandolaprilāts spēcīgi saistās pie AKE, un tas ir piesātināms process. Vairums cirkulējošā trandolaprilāta nepiesātināmā procesā saistās ar albumīnu.

Biotransformācija

Trandolaprila hidrolizē ēsterāzes līdz aktīvam diacīda metabolītam – trandolaprilātam.

Eliminācija

Pēc vairākkārtējas trandolaprila lietošanas veseliem brīvprātīgiem un veseliem vai gados vecākiem hipertensīviem pacientiem trandolaprilāta līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta apmēram četrās dienās. Līdzsvara stāvoklī trandolaprilāta efektīvais pusperiods ir starp 15 un 23 stundām, ietverot nelielu lietoto zāļu frakciju, kas, iespējams, parāda saistīšanos ar plazmas un audu AKE. Aptuveni 9-14% lietotās trandolaprila devas tiek izvadīti nemainīta trandolaprilāta veidā ar urīnu. Pēc iekšķīgas radioaktīvi iezīmēta trandolaprila lietošanas konstatēts, ka viena trešdaļa preparāta izdalās urīnā un divas trešdaļas – izkārnījumos.

Trandolaprilāta nieru klīrenss atkarībā no devas variē no 0,15 līdz 4 litriem stundā un uzrāda lineāru korelāciju ar kreatinīna klīrensu. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir ≤ 30 ml/min, trandolaprilāta koncentrācija plazmā ir daudz augstāka. Pēc atkārtotas lietošanas pacientiem ar hroniskiem nieru darbības traucējumiem līdzsvara stāvoklis tomēr arī tiek sasniegts pēc četrām dienām neatkarīgi no nieru darbības traucējumu pakāpes.

Pacientiem ar aknu cirozi trandolaprila koncentrācija plazmā var būt pat 10 reizes augstāka nekā veseliem brīvprātīgajiem. Pacientiem ar cirozi ir paaugstināta arī trandolaprilāta koncentrācija plazmā un renālā ekskrecija, taču mazākā mērā.

Trandolaprila(-āta) kinētika pacientiem ar kompensētiem aknu darbības traucējumiem nemainās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējus toksiskos efektus dzīvniekiem novēroja vienīgi tad, ja iedarbība pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamo, kas liecina, ka cilvēkam šie efekti nav būtiski. Genotoksicitātes pētījumi neliecināja par īpašu bīstamību cilvēkiem.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka AKE inhibitoriem varētu būt nelabvēlīga ietekme uz augļa attīstību vēlīnā stadijā, kas var izraisīt augļa bojāeju un it sevišķi – iedzimtas galvaskausa patoloģijas. Ziņots arī par fetotoksicitāti, intrauterīnās augšanas aizkavēšanos un atvērtu arteriālo vadu. Uzskata, ka šīs patoloģijas daļēji izraisa šo aktīvo vielu farmakoloģiskā darbība un tās var būt saistītas ar AKE inhibitoru izraisītu oligohidramniju. Patoloģijas daļēji varētu būt saistītas arī ar išēmiju, ko izraisa mātes hipotensija un samazināta augļa-placentas apasiņošana un skābekļa/barības vielu piegāde auglim.

Nav pierādījumu, kas liecinātu par trandolaprila vai verapamila audzēju izraisīto potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodola sastāvdaļas

Trandolaprila kārtā:

Kukurūzas ciete
Laktozes monohidrāts
Povidons
Hipromeloze
Nātrija stearilfumarāts

Verapamila kārtā:

Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija algināts
Povidons
Magnija stearāts

Tabletes apvalka sastāvdaļas

Hipromeloze
Hidroksipropilceluloze
Makrogols 400
Makrogols 6000
Talks
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Dokuzāta nātrija sāls
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs, bezkrāsains PVH/PVDH-alumīnija blisteru iepakojums.
Kastītē ir 28, 30, 50, 56, 98, 280 ilgstošās darbības tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viatrix SIA
Mūkusalas 101, Rīga, LV 1004
Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Tarka 180 mg/2 mg: 07-0023
Tarka 240 mg/4 mg: 09-0157

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Tarka 180 mg/2 mg:
Reģistrācijas datums: 2007. gada 27. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 2. februāris

Tarka 240 mg/4 mg:
Reģistrācijas datums: 2009. gada 30. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 27. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2023