



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074  
Телефон: (495) 698 45 38; 698 46 11

Субъекты обращения  
лекарственных средств

28.02.2013 № 04и-198/13

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата Тарка

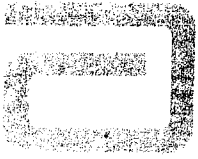
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее.

Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения письмо фармацевтической компании ООО «Эбботт Лабораториз» о новых данных по безопасности и изменении инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тарка (МНН: трандолаприл + верапамил), капсулы пролонгированного действия 2 мг + 180 мг, Эбботт ГмбХ и Ко.КГ, Германия (регистрационное удостоверение П N014228/01 от 17.03.2008).

Приложение: на 8 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Е.А. Тельнова



## Специалистам здравоохранения

Дата: 21 февраля 2013

Re: Изменения информации по безопасности препарата Тарка (трандолаприл+верапамил) капсулы пролонгированного действия 2 мг + 180 мг.

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания ООО «Эбботт Лэбораториз» свидетельствует вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности препарата Тарка (трандолаприл+верапамил) капсулы пролонгированного действия 2 мг + 180 мг на основании изменений, утвержденных министерством здравоохранения Российской Федерации (решение о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный препарат для медицинского применения №20-3-420920 от 02.07.2012 г.).

Изменения затрагивают следующие разделы инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (измененные данные выделены *полужирным курсивным шрифтом*):

### Фармакодинамика

#### Верапамил

*Верапамил ингибирует ток ионов кальция через «медленные» кальциевые каналы мембран гладкомышечных клеток сосудов, проводящих и сократительных кардиомиоцитов.*

*Бронхиальная астма и бронхоспастические состояния не являются противопоказанием к назначению верапамила.*

### Фармакокинетика

#### Трандолаприл

В плазме крови *трандолаприл* подвергается гидролизу до образования активного метаболита трандолаприлата.  $TC_{max}$  трандолаприлата в плазме крови составляет 3-8 ч.  $C_{max}$  и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») не зависят от приема пищи. Абсолютная биодоступность трандолаприлата *при приеме трандолаприла составляет около 13 %*. Связь с белками крови зависит от концентрации и варьирует от 65 % (при концентрации 1000 нг/мл) до 94% (при концентрации 0,1 нг/мл). *В равновесном состоянии концентрация эффективного  $T_{1/2}$  трандолаприлата вместе с небольшой фракцией принятого препарата варьирует между 15 ч и 23 ч*, что, вероятно, отражает связывание с плазменным и тканевым АПФ. Трандолаприлат обладает высоким сродством к АПФ. 9-14% дозы трандолаприла выводится в виде трандолаприлата почками. После приема меченного трандолаприла внутрь 33% препарата выводилось почками и 66% *через кишечник*. В незначительном количестве выводится в неизменном виде через почки (менее 0,5%).

Почечный клиренс трандолаприлата варьирует от 0,15 до 4 л/ч в зависимости от дозы.

### Особые группы пациентов

#### Пожилые пациенты

Концентрация трандолаприла в плазме крови увеличивается у пожилых пациентов с *артериальной гипертензией* (старше 65 лет). *Однако, плазменная концентрация*



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

#### ***Почечная недостаточность***

*Пациентам с почечной недостаточностью рекомендована коррекция дозы препарата.*

#### ***Печеночная недостаточность***

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

#### ***Верапамил***

*Около 90 % принятой внутрь дозы верапамила быстро всасывается в тонком кишечнике. Биодоступность составляет всего 22% из-за выраженного эффекта «первичного прохождения» через печень. При повторном применении средняя биодоступность может возрастать до 30 %. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность препарата. Т<sub>1/2</sub> составляет 4-15 ч. Максимальная плазменная концентрация норверапамила достигается примерно через 5-15 часов после приема препарата.*

#### ***Противопоказания***

*Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата или к любому другому ингибитору АПФ; ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ; наследственный и идиопатический отек Квинке; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II или III степени (за исключением больных с искусственным водителем ритма); синоатриальная блокада; острый инфаркт миокарда; синдром слабости синусового узла (за исключением больных с искусственным водителем ритма); острая сердечная недостаточность; фибрилляция/трепетание предсердий у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта; выраженная брадикардия; тяжелая артериальная гипотензия; тяжелое нарушение функции почек (КК менее 30 мл/мин.); беременность; период кормления грудью; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременный прием с колхицином и дантролоном; аортальный стеноз или обструкция выносящего тракта левого желудочка; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; одновременное применение с бета-адреноблокаторами (внутривенно) (за исключением больных, проходящих лечение в отделении интенсивной терапии); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).*

#### ***С осторожностью***

*Гиперкалиемия; нарушения функции печени и/или функции почек (клиренс креатинина более 30 мл/мин); при системных заболеваниях соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия) особенно на фоне лечения кортикостероидами и антиметаболитами – риск развития агранулоцитоза и*



*нейтропении; угнетение костномозгового кроветворения; атриовентрикулярная блокада I степени; брадикардия; артериальная гипотензия; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе диарея, рвота); двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной почки (например, после трансплантации); состояние после трансплантации почки; заболевания, сопровождающиеся нарушением нервно-мышечной передачи (миастения гравис, синдром Ламберта-Итона, тяжелая мышечная дистрофия Дюшена); у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых) – риск развития анафилактикоидных реакций (в некоторых случаях – жизнеугрожающих); хирургическое вмешательство (общая анестезия) – риск развития чрезмерного снижения АД, гемодиализ с использованием высокопроточных полиакрилонитриловых мембран – риск развития анафилактикоидных реакций.*

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### ***Беременность***

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

Сведений о тератогенных или эмбрио/фетотоксичных *эффектах* ингибиторов АПФ в I триместре беременности нет, *однако полностью исключить такую возможность нельзя. У пациенток, планирующих беременность, следует назначить гипотензивные препараты, для которых безопасность применения во время беременности была доказана, за исключением тех случаев, когда применение ингибиторов АПФ необходимо. Если беременность наступает в процессе приема ингибитора АПФ, его необходимо немедленно отменить и назначить более подходящее лечение.*

*Известно, что при применении ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре беременности возможно фетотоксическое действие препаратов (нарушение функции почек, маловодие, замедление оксификации костей черепа) и токсическое воздействие на новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае применения трандолаприла, начиная со второго триместра беременности, рекомендована ультразвуковая оценка функции почек плода и состояния черепа. Новорожденные, чьи матери во время беременности принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под наблюдением врача для исключения артериальной гипотензии.*

### ***Период грудного вскармливания***

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

### **Побочное действие**

*Ниже приведены побочные эффекты, которые имели возможную или вероятную связь с приемом препарата Тарка во время клинических исследований.*

*Нарушения со стороны нервной системы: часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):*

*головная боль,*



головокружение.

**Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:** часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): атриовентрикулярная блокада I степени.

**Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): кашель.

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): запор.

**Общие расстройства:** часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): астения.

*Кроме реакций, выявленных во время клинических исследований, в процессе пострегистрационного применения были выявлены следующие побочные эффекты:*

**Инфекционные заболевания:** бронхит.

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** лейкопения, тромбоцитопения.

**Нарушения со стороны обмена веществ:** гиперкалиемия.

**Нарушения психики:** тревога, бессонница.

**Нарушения со стороны нервной системы:** нарушение равновесия, парестезии, сонливость, обморок.

**Нарушения со стороны органа зрения:** нарушение зрения, «пелена» перед глазами.

**Лабиринтные нарушения:** головокружение.

**Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:** полная атриовентрикулярная блокада, стенокардия покоя, брадикардия, ощущение сердцебиения, тахикардия.

**Нарушения со стороны сосудов:** артериальная гипотензия, гиперемия кожных покровов, приливы крови к коже лица.

**Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** одышка, заложенность носа.

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта.

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, кожный зуд, сыпь.

**Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** артралгия, миалгия.

**Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** поллакиурия, полиурия.

**Нарушения со стороны половых органов:** эректильная дисфункция.

**Общие расстройства:** боль в груди, отеки, слабость.

**Лабораторные и инструментальные данные:** повышение активности лактатдегидрогеназы, активности щелочной фосфатазы, концентрации креатинина, концентрации мочевины, активности аспаратаминотрансферазы, активности аланинаминотрансферазы крови.

**Дополнительные значимые побочные эффекты, которые наблюдались при применении верапамила:**

**Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность.

**Нарушения со стороны эндокринной системы:** гиперпролактинемия.

**Нарушения со стороны сердца:** атриовентрикулярная блокада I, II, III степени, остановка синусового узла («синус-арест»), сердечная недостаточность.

**Нарушения со стороны пищеварительной системы:** гиперплазия десен, боль в животе, дискомфорт в животе.

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** крапивница.





**Нарушения со стороны молочной железы: гинекомастия, галакторея.**  
Есть несколько отдельных сообщений о случаях развития паралича (тетрапареза), связанного с совместным применением верапамила и колхицина. Это могло быть связано с проникновением колхицина через гематоэнцефалический барьер в связи с подавлением активности изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина под действием верапамила. Совместное применение колхицина и верапамила не рекомендовано. **Дополнительные значимые побочные эффекты, которые наблюдались при применении трандолаприла:**

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** агранулоцитоз.

**Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность.

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** рвота, боль в животе, панкреатит.

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** алопеция.

**Общие расстройства:** лихорадка.

Ниже перечислены побочные эффекты, которые были зарегистрированы при применении других ингибиторов АПФ:

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** панцитопения.

**Нарушения со стороны нервной системы:** преходящее нарушение мозгового кровообращения.

**Нарушения со стороны сердца:** инфаркт миокарда, остановка сердца.

**Нарушения со стороны сосудов:** кровоизлияние в мозг.

**Нарушения со стороны пищеварительной системы:** интестинальный ангионевротический отек.

**Нарушения со стороны многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, кожи и подкожных тканей:**

**Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** острая почечная недостаточность.

**Лабораторные и инструментальные данные:** снижение гемоглобина и гематокрита.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.**

<b>Антимикробные средства</b>	
<b>Кларитромицин</b>	<b>Возможно повышение концентрации верапамила</b>
<b>Эритромицин</b>	<b>Возможно повышение концентрации верапамила.</b>
<b>Сердечные гликозиды</b>	
<b>Дигоксин</b>	<b>У здоровых добровольцев увеличиваются <math>C_{max}</math> (на ~45-53%), <math>C_{ss}</math> (равновесная концентрация) (на ~42%) и AUC (на ~52%) дигоксина. Снижение дозы дигоксина.</b>
<b>Иммунодепрессанты</b>	
<b>Эверолимус</b>	<b>Возможно повышение концентрации эверолимуса.</b>
<b>Гиполипидемические средства-ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы</b>	
<b>Аторвастатин</b>	<b>Возможно повышение концентрации аторвастатина, повышение концентрации верапамила на ~42,8 % в плазме крови.</b>
<b>Ловастатин</b>	<b>Возможно повышение концентрации ловастатина.</b>

**Другие возможные виды взаимодействия верапамила**

**Литий**

Повышение нейротоксичности лития. **Необходим контроль концентрации лития в**





*сыворотке крови.*

#### **Колхицин**

*Колхицин является субстратом для изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Известно, что верапамил подавляет активность изофермента CYP3A и P-гликопротеина. Поэтому при одновременном применении с верапамилом концентрация колхицина в крови может значительно повыситься. Совместное применение препаратов противопоказано.*

#### **Дантролен**

*У пациентов с ишемической болезнью сердца при назначении верапамила после приема дантролена были отмечены случаи гиперкалиемии и подавления функции миокарда. Совместное применение препаратов противопоказано.*

*Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) в качестве антиагрегантного средства*

*Может повыситься склонность к кровотечениям.*

#### **Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)**

##### **Симвастатин/аторвастатин/ловастатин**

Пациентам, получающим верапамил, лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (т.е. симвастатином/аторвастатином/ловастатином) следует начинать с возможно более низких доз с постепенным их повышением в процессе терапии.

#### **Взаимодействия, обусловленные трандолаприлом:**

##### **Диуретики**

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

##### **Другие**

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут уменьшить гипотензивное действие трандолаприла, поэтому при присоединении НПВП к терапии трандолаприлом или их отмене необходим контроль АД.*

*Ингибиторы АПФ могут усилить гипотензивное действие некоторых средств для ингаляционного наркоза.*

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

*Антациды могут снизить биодоступность ингибиторов АПФ.*

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

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

##### **Особые указания**

##### **Нарушение функции печени**

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

##### **Ангионевротический отек**

Трандолаприл может вызвать ангионевротический отек лица, языка, глотки и/или гортани. *Есть данные о том, что ингибиторы АПФ чаще вызывают*



*ангионевротический отек у пациентов негроидной расы.*

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

*Общие меры предосторожности*

*У некоторых больных, получающих диуретики (особенно в первые дни лечения), после назначения трандолаприла или увеличения его дозы, наблюдается резкое снижение АД.*

*Нарушение функции почек*

*У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин требуется назначение меньших доз трандолаприла.*

*Десенсибилизация*

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

*ЛПНП-аферез*

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

*Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами*

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

В случае возникновения вопросов, касающихся темы данного письма или применения препарата Тарка (Трандолаприл+верапимил), капсулы пролонгированного действия 2 мг + 180 мг, а так же сообщения о нежелательных явлениях, выявленных у пациентов, получавших препарат Тарка (Трандолаприл+верапимил), капсулы пролонгированного действия 2 мг + 180 мг, просим вас направлять их в компанию ООО «Эбботт Лэбораториз» по следующему адресу:

125171, г.Москва, Ленинградское шоссе 16а, строение 1,

Бизнес центр «Метрополис»

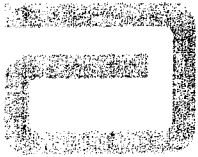
Телефон: +7 495 258 42 80

Факс: +7 495 258 42 81

Email: [py.russia@abbott.com](mailto:py.russia@abbott.com)

Дополнительно, необходимо направлять сообщения о побочных действиях, в том числе побочных действиях, не указанных в инструкциях по применению лекарственных препаратов, о серьезных нежелательных реакциях, приведших к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющих собой угрозу жизни, требующих госпитализации или приведшей к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности; о непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по применению, сущность и тяжесть которых не соответствовали информации о лекарственном препарате,





ООО «Эбботт Лэбораториз»  
Российская Федерация 125171,  
г. Москва, Ленинградское  
шоссе 16, строение 1  
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80  
Факс: +7 (495) 258 42 81

содержащейся в инструкции по его применению; об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу:

109074, г.Москва, Славянская площадь 4, строение 1,  
Телефон/Факс: +7 499 578 01 31  
Email: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)

С уважением,  
Алексей Ряхин

Менеджер по фармаконадзору  
Регуляторный отдел, ООО "Эбботт Лэбораториз"