



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 15 74

Субъекты обращения
лекарственных средств

26.02.2014 № 0110-197/14

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 ООО «Эбботт Лэбораториз» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Тарка.

Приложение: на 9 л. в 1 экз.

Врио руководителя

М.А. Мурашко



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

Специалистам здравоохранения

Дата: 07 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 №20-3-438133/ИД/ИЗМ-У от 06.12.2013).

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

Фармакокинетика

Трандолаприл

Трандолаприл является пролекарством и гидролизуеться до активного диацидного метаболита трандолаприлата.

Всасывание

Абсолютная биодоступность трандолаприла - около 10 %.

Среднее $T_{C_{max}}$ трандолаприлата в плазме крови составляет 3-8 ч. Абсолютная биодоступность трандолаприлата при приеме трандолаприла составляет около 13 %.

C_{max} и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») не зависят от приема пищи.

Распределение

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

Выведение

Около 9-14% дозы трандолаприла выводится в виде трандолаприлата почками.

В незначительном количестве выводится в неизменном виде через почки (менее 0,5 %). Общий плазменный клиренс трандолаприла и трандолаприлата после применения внутривенно примерно 2 мг препарата составляет приблизительно 52 л/ч и 7 л/ч соответственно. Почечный клиренс трандолаприлата варьирует от 0,15 до 4 л/ч в зависимости от дозы.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика трандолаприла не изучалась у детей до 18 лет.

Пожилые пациенты и различия по половому признаку

Фармакокинетические свойства трандолаприла были изучены у пожилых



пациентов (старше 65 лет) и пациентов обоих полов.

Расовая принадлежность

Фармакокинетика у представителей разных рас не изучалась.

Верапамил

Верапамила гидрохлорид представляет собой рацемическую смесь, состоящую из одинакового количества R-энантиомера и S-энантиомера.

Равновесная концентрация при длительном применении один раз в сутки достигается через 3-4 дня.

Распределение

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

Метаболизм

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

Выведение

Средний $T_{1/2}$ при повторном приеме составляет 8 часов. Примерно 50 % принятого препарата выводится через почки в течение 24 часов, 70 % - в течение пяти дней. До 16 % принятого препарата выводится через кал. Примерно 3 - 4 % выводимого с почками препарата выводится в неизменном состоянии. Общий клиренс верапамила примерно такой же, как и печеночный кровоток, т.е. примерно 1 л/ч/кг (в диапазоне: 0,7 - 1,3 л/ч/кг).

Особые группы пациентов

Дети

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

Пожилые пациенты

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

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек не оказывает влияния на фармакокинетические свойства верапамила, что было выявлено в ходе сравнительных исследований с участием пациентов с последней стадией почечной недостаточности и людей со



здоровыми почками. Верапамил и норверапамил не выводятся в значительных количествах с помощью гемодиализа.

Печеночная недостаточность

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

Противопоказания

- *сердечная недостаточность с уменьшенной фракцией выброса на уровне менее 35 % и/или давления заклинивания легочной артерии более 20 мм рт. ст.;*
- *фибрилляция/трепетание предсердий (в т.ч. у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, Лауна-Ганонга-Левина). Данные пациенты подвержены риску развития желудочковой тахикардии, в т.ч. фибрилляции желудочков в случае приема верапамила гидрохлорида;*

С осторожностью

острый инфаркт миокарда; асистолия; симптоматическая артериальная гипотензия; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; одновременное применение с бета-адреноблокаторами;

Способ применения и дозы

Особые группы пациентов

Дети и подростки до 18 лет

Применение препарата Тарка не рекомендуется у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с тем, что эффективность и безопасность препарата не установлены (см. раздел «Противопоказания»).

Пожилые возраст

Влияние препарата Тарка было изучено на ограниченном количестве пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Фармакокинетические данные показывают, что системная доступность препарата Тарка у пожилых пациентов выше по сравнению с пациентами более молодого возраста с артериальной гипертензией. У некоторых пожилых пациентов может наблюдаться более выраженное снижение артериального давления по сравнению с остальными.

Побочное действие

Дополнительные значимые побочные эффекты, которые наблюдались при применении верапамила:

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Нарушения со стороны нервной системы: тремор, экстрапиримидные расстройства, паралич (тетрапарез)¹, конвульсия.

Лабиринтные нарушения: шум в ушах.

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и



средостения: бронхоспазм.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: **повышенная потливость, экссудативная эритема, алопеция, кожный зуд, пурпура, крапивница.**

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: **мышечная слабость.**

Нарушения со стороны молочной железы: гинекомастия, галакторея.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации пролактина, повышение активности ферментов печени.

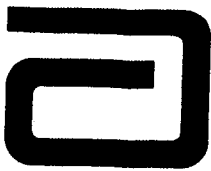
¹ *в ходе пострегистрационного применения препарата было получено одно сообщение о развитии паралича (тетрапареза), связанного с совместным применением верапамила и колхицина. Это могло быть связано с проникновением колхицина через гематоэнцефалический барьер в связи с подавлением активности изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина под действием верапамила. См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».*

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Возможные виды взаимодействия, связанные с ферментной системой CYP-450		
Препарат	Возможное действие на верапамил или верапамила на другой препарат при одновременном применении	Комментарий
Альфа-адреноблокаторы		
Празозин	Увеличение C_{max} празозина (~40%), не влияет на $T_{1/2}$ празозина.	Дополнительный гипотензивный эффект.
Теразозин	Увеличение AUC теразозина (~24%) и C_{max} (~25%).	
Антиаритмические средства		
Хинидин	Снижение перорального клиренса хинидина (~35%).	Гипотензия. Может наблюдаться отек легких у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.
Противосудорожные/противоэпилептические средства		
Карбамазепин	Увеличение AUC карбамазепина (~46%) у пациентов с резистентной парциальной эпилепсией.	Увеличение уровня карбамазепина, что может вызвать развитие побочных эффектов карбамазепина таких как диплопия, головная боль, атаксия или головокружение.



Фенитоин	Уменьшение концентрации верапамила в плазме.	
Средства против подагры		
Колхицин	Увеличение AUC колхицина (~ в 2,0 раза) и C_{max} (~ в 1,3 раза).	Снизить дозу колхицина (см. инструкцию по применению колхицина).
Рифампицин	Уменьшается AUC (~97%), C_{max} (~94%), биодоступность (~92%) верапамила.	Гипотензивный эффект может быть уменьшен.
Бета-адреноблокаторы		
Метопролол	Увеличивается AUC (~32,5%) и C_{max} (~41%) метопролола у пациентов со стенокардией.	См. раздел «Особые указания».
Пропранолол	Увеличивается AUC (~65%) и C_{max} (~94%) пропранолола у пациентов со стенокардией.	
Сердечные гликозиды		
Дигоксин	У здоровых добровольцев увеличиваются C_{max} (на ~44%), C_{12h} (на ~53%), C_{ss} (на ~44%) и AUC (на ~50%) дигоксина.	Снизить дозу дигоксина. См. раздел «Особые указания».
Иммунологические/иммуносупрессивные средства		
Циклоспорин	Увеличивается AUC, C_{ss}, C_{max} (на ~45%) циклоспорина.	
Эверолимус	Эверолимус: увеличивается AUC (~ в 3,5 раза) и C_{max} (~ в 2,3 раза) Верапамил: увеличивается C_{trough} (концентрация препарата в плазме крови непосредственно перед приёмом его очередной дозы) (~ в 2,3 раза).	Может потребоваться определение концентрации и регулирование дозы эверолимуса.
Сиролимус	↑ AUC сиролимуса (~ в 2,2 раза); ↑ AUC S-верапамила (~ в 1,5 раза).	Может потребоваться определение концентрации и регулирование дозы сиролимуса.
Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы)		
Аторвастатин	Возможно повышение концентрации аторвастатина, повышение концентрации верапамила на ~43 % в плазме крови.	
Ловастатин	Возможно повышение концентрации ловастатина и AUC верапамила (~ 63%) и C_{max} (~ 32%)	
Симвастатин	Увеличивается AUC (~ в 2,6 раз) и	



	C_{max} (~в 4,6 раз) симвастатина.	
Урикозурические средства		
Сульфинпиразон	Увеличение перорального клиренса верапамила (~ в 3 раза), снижение его биодоступности (~60%).	Гипотензивный эффект может быть ослаблен.
Другие		
Грейпфрутовый сок	Увеличение AUC R- (~49%) и S- (~37%) верапамила и C_{max} R- (~75%) и S- (~51%) верапамила.	Отсутствие влияния на $T_{1/2}$ и почечный клиренс. Грейпфрутовый сок не следует принимать вместе с верапамиллом.

Другие возможные виды взаимодействия верапамила

Средства для лечения ВИЧ-инфекции

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

Литий

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

Миорелаксанты

Эффект миорелаксантов может усилиться.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

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

НПВП, в том числе ацетилсалициловая кислота, за исключением случаев, когда ацетилсалициловая кислота используется в более низкой дозе в качестве антиагрегантного средства, не должны приниматься совместно с ингибиторами АПФ пациентами с сердечной недостаточностью. Параллельный прием



ацетилсалициловой кислоты и верапамила может привести к увеличению количества и серьезности нежелательных явлений от приема ацетилсалициловой кислоты (может увеличиться риск возникновения кровотечений).

вероятно.

Взаимодействия, обусловленные трандолаприлом:

Золото

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

Особые указания

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

Ангионевротический отек

Трандолаприл может вызвать ангионевротический отек лица, нижних конечностей, языка, голосовой щели и/или гортани.

Нарушение функции почек

У пациентов с КК менее 30 мл/мин может потребоваться уменьшение доз трандолаприла. При обследовании пациентов с артериальной гипертензией следует всегда оценивать функцию почек.

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

Острый инфаркт миокарда

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

Блокада сердца/Атриовентрикулярная блокада I степени/Брадикардия/Асистолия Верапамила гидрохлорид влияет на атриовентрикулярные (АВ) и синусо-предсердные (СП) узлы и увеличивает время АВ проводимости. Препарат следует использовать с осторожностью, так как развитие АВ-блокады второй или третьей степени (см. раздел «Противопоказание») или однофасцикулярной, двухфасцикулярной или трехфасцикулярной блокады пучка Гиса требует значительного уменьшения дозы или полного прекращения приема верапамила гидрохлорида и начала проведения необходимого лечения.

Верапамила гидрохлорид влияет на АВ и СП-узлы и в редких случаях может вызывать развитие АВ-блокады второй или третьей степени, брадикардии и, в отдельных случаях, асистолии. Эти явления чаще возникают у пациентов с синдромом слабости синусового узла (заболеванием СП-узлов), которое чаще встречается у пациентов более старшего возраста.

Асистолия у других пациентов, помимо пациентов с синдромом слабости синусового узла, обычно протекает непродолжительное время (несколько секунд или менее) со спонтанным возвратом к нормальному синусовому ритму. Если она



не проходит быстро, то следует немедленно начать соответствующее лечение.

Блокаторы бета-адренергических рецепторов

Одновременное наличие нескольких нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (АВ-блокада большой степени, значительное снижение частоты сердечных сокращений, развитие сердечной недостаточности с потенциальной артериальной гипотензией). Асимптоматическая брадикардия (36 уд/мин) с миграцией ритма по предсердию наблюдалась у пациента, параллельно принимающего тимолол (блокатор бета-адренергических рецепторов) в форме глазных капель и верапамила гидрохлорид перорально.

Дигоксин

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

Сердечная недостаточность

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

Ингибиторы ГМГ-КоА А-редуктазы («Статины»)

См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Расстройства нервно-мышечной передачи

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

Нарушение функции почек

Несмотря на то, что в ходе сравнительных исследований не было выявлено влияния нарушения функции почек на фармакокинетические характеристики верапамила у пациентов с последней стадией почечной недостаточности, некоторые сообщения позволяют предположить, что в этом случае верапамил следует использовать с осторожностью и при тщательном наблюдении за пациентами с нарушением функции почек.

Верапамил не может быть выведен из организма с помощью гемодиализа.

Нарушение функции печени

Следует принимать с осторожностью при серьезном нарушении функции печени.

В случае возникновения вопросов, касающихся темы данного письма или применения препарата Тарка (Трандолаприл+верапамил), капсулы пролонгированного действия 2 мг + 180 мг, а так же сообщения о нежелательных явлениях, выявленных у пациентов, получавших препарат Тарка (Трандолаприл+верапамил), капсулы пролонгированного действия 2 мг + 180 мг, просим вас направлять их в компанию ООО «Эбботт Лабораториз» 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: pv.russia@abbott.com



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

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, 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

С уважением,
Алексей Ряхин

Менеджер по фармаконадзору
Регуляторный отдел, ООО "Эбботт Лэбораториз"

