1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tarka® 240 mg/4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 240 mg Verapamilhydrochlorid und 4 mg Trandolapril.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 110,37 mg Lactose-Monohydrat.
Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 37,3 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Rotbraun, oval, gekennzeichnet mit der Prägung „244“ auf einer Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Tarka 240 mg/4 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung werden zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen angewendet, deren Blutdruck mit den beiden Einzelkomponenten in demselben Dosisverhältnis normalisiert wurde. Siehe Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

4.2 Dosierungund Art der Anwendung

Dosierung
Die übliche Dosis beträgt 1 Tablette einmal täglich, eingenommen morgens vor, zusammen mit oder nach dem Frühstück.
Ältere Patienten: Da die systemische Verfügbarkeit bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Hypertonikern höher ist, kann bei einigen älteren Patienten die blutdrucksenkende Wirkung ausgeprägter sein (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Tarka ist bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Die Anwendung von Tarka wird für Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen; Tarka ist kontraindiziert bei Patienten, die an Leberzirrhose mit Aszites leiden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Kinder und Jugendliche
Tarka ist bei Kinder und Jugendlichen (<18 Jahren) kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung
Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen anderen ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Auftreten eines angioneurotischen Ödems während vorangegangener Therapie mit einem ACE-Hemmer
- Angeborenes oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- Kardiogener Schock
- Kürzlich zurückliegender Myokardinfarkt mit Komplikationen
- AV-Block zweiten oder dritten Grades ohne funktionierenden Schrittmacher
- Sinuatrialer Block
- Sinusknotensyndrom bei Patienten ohne funktionierenden Schrittmacher
- Herzinsuffizienz
- Vorhofflattern/-flimmern in Verbindung mit einer akzessorischen Leitungsbahn (z. B. WPW-Syndrom, Lown-Ganong-Levine-Syndrom)
- gleichzeitiger Gabe von Ivabradin (siehe auch Abschnitt 4.5)
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Dialyse
- Leberzirrhose mit Aszites
- Aorten- oder Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
- Primärer Aldosteronismus
- Zweites und drittes Trimenon einer Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre)
- Patienten, die gleichzeitig intravenös mit Beta–Rezeptorenblockern behandelt werden (Ausnahme: Intensivstation)
- Die gleichzeitige Anwendung von Tarka mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Tarka darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/ Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie:
Unter bestimmten Umständen kann die Einnahme von Tarka gelegentlich zu symptomatischer Hypotonie führen, insbesondere bei Patienten mit aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (z. B. bei Flüssigkeits- oder Salzmangel aufgrund von Diuretikagabe, natriumreduzierter Diät, Dialyse, Dehydrierung, nach Durchfall oder Erbrechen; bei verminderter linksventrikulärer Funktion, renovaskulärer Hypertonie).
Bei diesen Patienten sollte der Flüssigkeits- oder Salzmangel vorher ausgeglichen und die Therapie vorzugsweise unter stationären Bedingungen begonnen werden. Patienten, die während der Titrationsphase eine hypotone Reaktion zeigen, sollten sich hinlegen und erforderlichenfalls zur Erhöhung des Blutvolumens orale Flüssigkeitssubstitution oder intravenös physiologische Kochsalzlösung erhalten. Nach erfolgreicher Korrektur des Volumens und des Blutdrucks kann die Behandlung mit Tarka üblicherweise fortgesetzt werden.
Bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebrovaskulären Ereignis führen kann, ist eine engmaschige Kontrolle während Behandlungsbeginn und bei Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe auch Abschnitt 4.3):
Bei Patienten mit einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion sollte die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann Tarka Hyperkaliämie verursachen.
Eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion (akutes Nierenversagen) kann besonders bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion
auftreten.
Verapamil kann nicht durch Hämodialyse entfernt werden.

Renovaskuläre Hypertonie:
Über die Behandlung von Patienten mit sekundärer Hypertonie und insbesondere mit renovaskulärer Hypertonie mit Tarka liegt keine ausreichende Erfahrung vor. Diese Patienten sollten Tarka daher nicht erhalten. Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder unilateraler Nierenarterienstenose, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, wurde eine Zunahme an Harnstoff und Serum-Kreatinin im Blut festgestellt, der in der Regel nach Absetzen der Therapie, reversibel war.
Dies ist insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz wahrscheinlich. Wenn auch ein renovaskulärer Bluthochdruck vorliegt, besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

Proteinurie:
Proteinurie kann besonders bei bestehender Einschränkung der Nierenfunktion oder bei Patienten auftreten, die mit relativ hohen Dosen eines ACE-Hemmers behandelt werden.

Diabetische Patienten:
Bei diabetischen Patienten, die mit Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte der glykämische Status während des ersten Monats der Behandlung mit einem ACE-Hemmer engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):
Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Schwere Einschränkung der Leberfunktion:
Da nicht genügend therapeutische Erfahrungen über eine Behandlung von Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vorliegen, wird die Anwendung von Tarka nicht empfohlen. Tarka ist kontraindiziert bei Patienten, die an schwerer Leberzirrhose mit Aszites leiden (siehe auch Abschnitt 4.3). Sehr selten ist eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer mit einem Syndrom verbunden, das mit cholestatischer Gelbsucht oder Hepatitis beginnt, zu einer fulminanten Nekrose fortschreitet und manchmal zum Tode führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist unbekannt. Bei Patienten, die Tarka einnehmen und eine Gelbsucht oder eine deutliche Erhöhung der Leberenzyme entwickeln, sollte Tarka abgesetzt werden und eine medizinische Nachbeobachtung erfolgen.

Angioneurotisches Ödem:
In seltenen Fällen können ACE-Hemmer (wie Trandolapril) zu angioneurotischen Ödemen mit Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, der Zunge, der Glottis und/oder des Larynx führen. Patienten mit angioneurotischem Ödem müssen Trandolapril sofort absetzen und bis zum Abklingen des Ödems überwacht werden.
Ein nur im Gesicht auftretendes Ödem klingt meist spontan ab. Wenn sich das Ödem jedoch auch auf die Glottis ausdehnt, besteht aufgrund der Verengung der Atemwege Lebensgefahr.
Bei farbigen Patienten wurde unter der Behandlung mit ACE-Hemmern eine höhere Inzidenz von Angioödemen im Vergleich zu nicht-farbigen Patienten beobachtet.
Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kon-

traindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Trandolapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Tarka darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).
Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.
Bei angioneurotischen Ödemen mit Zungen-, Glottis- oder Larynxbeteiligung sind die umgehende subkutane Gabe von 0,3-0,5 ml Epinephrinlösung (1:1000) sowie entsprechende weitere geeignete therapeutische Maßnahmen erforderlich.
Vorsicht ist geboten bei Patienten mit idiopathischem angioneurotischem Ödem in der Anamnese. Tarka ist kontraindiziert, wenn ein angioneurotisches Ödem bereits als Nebenwirkung eines ACE-Hemmers aufgetreten ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Intestinales Angioödem:
Über das Auftreten von intestinalem Angioödem bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten wurde berichtet. Dies sollte bei mit Trandolapril behandelten Patienten mit Bauchschmerzen in Betracht gezogen werden (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen).

Neutropenie/Agranulozytose:
Das Risiko einer Neutropenie scheint dosis- und typbezogen zu sein und hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab. Neutropenie wird bei Patienten, bei denen keine Komplikationen auftreten, selten beobachtet, kann aber bei Patienten mit einer gewissen Einschränkung der Nierenfunktion auftreten, insbesondere wenn diese mit Kollagenerkrankungen wie z. B. systemischem Lupus erythematodes, Sklerodermie und einer Therapie mit Immunsuppressiva einhergeht. Sie ist nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel.

Husten:
Während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer kann ein trockener und unproduktiver Husten auftreten, der nach Absetzen des Arzneimittels verschwindet.

Serumkalium:
ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/
Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten:
Tarka ist nur an einer begrenzten Anzahl älterer Hypertoniker geprüft worden. Die vorliegenden pharmakokinetischen Daten zeigen, dass die systemische Verfügbarkeit von Tarka bei älteren Hypertonikern höher ist als bei jüngeren. Bei einigen älteren Patienten kann die blutdrucksenkende Wirkung ausgeprägter sein als bei anderen. Zu Beginn der Behandlung wird eine Überprüfung der Nierenfunktion empfohlen.

Chirurgische Patienten:
Bei Patienten, die aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe eine Vollnarkose benötigen, können ACE-Hemmer zu Hypotonie führen, die mit Plasmaexpandern korrigiert werden kann.

Herzinsuffizienz:
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz Episoden sollte die Auswurffraktion höher als 35 % sein, bevor eine Behandlung mit Tarka begonnen wird und dann adäquat therapiert werden.
AV-Block ersten Grades:
Verapamil wirkt auf die AV- und SA-Knoten und verlängert die AV-Überleitungszeit. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit atrioventrikulärem Block ersten Grades. Bitte beachten Sie, dass die Anwendung bei einem AV-Blockes zweiten und dritten Grades kontraindiziert ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bradykardie:
Bei Patienten mit Bradykardie sollte Tarka mit Vorsicht eingesetzt werden.

Neuromuskuläre Reizübertragungserkrankungen:
Tarka ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Krankheiten, bei denen die neuromuskuläre Reizübertragung gestört ist (Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, fortgeschrittene Muskeldystrophie vom Duchenne-Typ).

Desensibilisierung:
Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer und eine Desensibilisierungstherapie gegen Tiergifte erhalten, sind anaphylaktoide Reaktionen (in manchen Fällen lebensbedrohliche) möglich.

LDL-Apherese:
Lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen sind bei Patienten bei gleichzeitiger LDL-Apherese-Therapie und Behandlung mit ACE-Hemmern beobachtet worden.
Die Untersuchung der Patienten sollte eine Überprüfung der Nierenfunktion vor und während der Behandlung beinhalten.

Blutdruckmessungen zur Beurteilung der therapeutischen Reaktion auf Tarka sollten immer vor Einnahme der nächsten Dosis erfolgen.

Lactose:
Patienten mit der seltenen, hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tarka nicht einnehmen.

Natrium:
Dieses Arzneimittel enthält 37,3 mg Natrium pro Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Lithium:
Die Kombination von Lithium und Tarka wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Betablocker:
Bei gleichzeitiger Einnahme mit Betarezeptorenblocker können die kardiovaskulären Wirkungen sich verstärken (höhergradige AV-Blockierung, höhergradige Senkung der Herzfrequenz, Auftreten einer Herzinsuffizienz, verstärkte Blutdrucksenkung). Bei einem Patienten, der gleichzeitig Augentropfen mit Timolol (einem Betablocker) erhielt und Verapamil einnahm, wurde eine asymptomatische Bradykardie (36 Schläge/Minute) mit einem wandernden atrialen Schrittmacher beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Digoxin:
Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Gabe von Digoxin und Verapamil zu einer erhöhten Blutkonzentration von Digoxin führt (siehe Abschnitt 4.5). Die Dosis von Digoxin sollte gegebenenfalls verringert werden.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ("Statine"):
Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Gabe von Verapamil und hohen Dosen an Simvastatin das Risiko von Myopathie/Rhabdomyolyse erhöht. Die Dosis von Simvastatin (und anderen Statinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, wie Atorvastatin und Lovastatin) sollte entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft:
Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Wenn eine weitere Behandlung mit ACE-Hemmern nicht zwingend erforderlich ist, sollten Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Stillzeit:
Die Einnahme von Tarka wird für stillende Mütter nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können die Folge einer pharmakodynamischen bzw. pharmakokinetischen Interaktion oder beidem sein. Fälle, bei denen ein Zusammenhang zu einer pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Interaktion besteht, enthalten einen Verweis zu dem entsprechenden Abschnitt.

Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen mit

- *Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen:* Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
  Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).
- *Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel:* Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Tarka behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Tarka zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Tarka mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.
- *Ciclosporin:* Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.
- *Heparin:* Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.
- *Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren:* Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).
- *Dantrolen:* Eine gleichzeitige Anwendung von Verapamil und Dantrolen wird nicht empfohlen.
- *Ivabradin*: Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist aufgrund der zusätzlichen Herzfrequenz senkenden Wirkung von Verapamil zu Ivabradin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- *Antivirale Arzneimittel gegen HIV:* Aufgrund des metabolismushemmenden Potentials einiger antiviraler HIV-Arzneimittel, wie etwa Ritonavir, können sich die Plasmakonzentrationen von Verapamil erhöhen. Sie sollten daher mit Vorsicht angewendet werden, oder die Dosis von Verapamil sollte gesenkt werden.
- *Lithium:* Es wurde sowohl über eine Erhöhung als auch über eine Verringerung der Wirkung von Lithium bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil berichtet. Die kombinierte Behandlung mit ACE-Hemmern und Lithium kann zur Verringerung der Lithiumausscheidung führen. Der Lithiumspiegel im Serum sollte häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).
- *Intravenös injizierte Beta-Blocker* sollten während der Tarka-Therapie nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Kombination von Verapamil mit Beta-Blockern kann zu einer starken atrioventrikulären Überleitungsstörung führen, die in einigen Fällen zu einer schweren Bradykardie führen kann. Eine schwerwiegende Kardiodepression kann ebenfalls auftreten.
- *Colchicin* ist ein Substrat sowohl für CYP3A als auch für den Efflux-Transporter P-glycoprotein (P-gp). Verapamil inhibiert CYP3A und P-gp. Bei gleichzeitiger Einnahme von Verapamil und Colchicin kann die Inhibition von P-gp und/oder CYP3A durch Verapamil zu einer verstärkten Exposition von Colchicin führen. Eine kombinierte Anwendung ist daher nicht zu empfehlen.
- *Gold:* Nitritoide Reaktionen (Symptome sind Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten berichtet bei Patienten, die mit injizierbaren Gold (Natriumaurothiomalat) und gleichzeitig mit ACE-Hemmer wie Tarka therapiert wurden.

  Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
  - *Antihypertensiva:* Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Tarka (siehe pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Verapamil).
  - *Diuretika:* Bei Patienten unter Diuretikatherapie, speziell bei solchen mit Flüssigkeits- und/oder Salzmangel, kann es nach Einleitung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer zu einer übermäßigen Blutdrucksenkung kommen. Die Möglichkeit einer übermäßig blutdrucksenkenden Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums, durch Erhöhung der Flüssigkeits- und Salzzufuhr vor Einnahme des Arzneimittels oder durch eine niedrige Anfangsdosis verringert werden. Bei weiteren Dosiserhöhungen ist Vorsicht geboten.
  - *Anästhetika:* Tarka kann die blutdrucksenkende Wirkung von bestimmten Anästhetika verstärken.
  - *Narkotika/Antipsychotika:* Es kann eine orthostatische Hypotonie auftreten.
  - *Beruhigungsmittel/Antidepressiva:* Wie bei allen Antihypertensiva besteht auch bei Tarka das erhöhte Risiko einer orthostatischen Hypotonie, wenn gleichzeitig starke Beruhigungsmittel oder imipraminhaltige Antidepressiva gegeben werden (siehe pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Verapamil).
  - *Allopurinol, Zytostatika oder Immunsuppressiva, systemische Kortikoide oder Procainamid:* Die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Leukopenie-Risiko führen (siehe pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Verapamil).
  - *Kardiodepressiv wirkende Arzneimittel:* Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil und kardiodepressiv wirkenden Arzneimitteln, d. h. Wirkstoffen, die die kardiale Reizbildung und Erregungsleitung dämpfen (z. B. Betablocker, Antiarrhythmika, Inhalationsanästhetika), kann zu unerwünschten additiven Wirkungen führen (siehe pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Verapamil).
  - *Chinidin:* In wenigen Fällen hat die gleichzeitige Gabe von Chinidin und oral angewendetem Verapamil bei Patienten mit hypertropher (obstruktiver) Kardiomyopathie zu Hypotonie und Lungenödemen geführt (siehe pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Verapamil).
  - *Digoxin und Digitoxin:* Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Verapamil wurde über eine 50- bis 75-prozentige Erhöhung der Digoxinkonzentration im Plasma berichtet, die dann eine Reduzierung der Digoxin- und Digitoxindosis erforderlich machen. Verapamil führt außerdem zu einer Reduzierung der Gesamtkörperclearance und extrarenalen Clearance von Digitoxin um 27 % bzw. 29 % (siehe pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Verapamil).
  - *Dabigatran:* Die gleichzeitige Verabreichung von Verapamil mit Dabigatran wird voraussichtlich zu erhöhten Dabigatran-Plasmakonzentrationen führen. Vorsicht ist geboten, da das Risiko von Blutungen besteht. Wenn Dabigatranetexilat (150 mg) zusammen mit oralem Verapamil verabreicht wurde, war Cmax und die AUC von Dabigatran erhöht. Das Ausmaß dieser Wechselwirkung hängt vom Zeitpunkt der Verabreichung und der Formulierung des Verapamils ab. Die Exposition von Dabigatran wurde mit der Verabreichung von Verapamil 240 mg mit verlängerter Freisetzung erhöht (Erhöhung von Cmax um ca. 90 % und der AUC um ca. 70 %).
    Eine enge klinische Überwachung wird empfohlen, wenn Verapamil mit Dabigatranetexilat kombiniert wird, insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Blutungen, die besonders bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen auftreten können.
  - *Andere direkte Antikoagulatien (DOACs):* Die systemische Bioverfügbarkeit von DOACs, die ein P-gp Substrat darstellen und/oder über CYP3A4 metabolisiert werden, kann bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil erhöht werden. Daten deuten auf eine mögliche Zunahme des Blutungsrisikos hin, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren. Bei gleichzeitiger Gabe mit Verpamil muss ggf. die Dosis der DOACs reduziert werden (siehe Dosierungsanleitung in den informativen Texten der DOACs).
  - *Muskelrelaxanzien:* Die Wirkung von Muskelrelaxanzien (z. B. neuromuskuläre Blocker) kann verstärkt werden.

  Zu berücksichtigende Hinweise:
  - *Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs):* Wie bei allen Antihypertensiva kann die Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (einschließlich Acetylsalicylsäure bei Anwendung in höherer Dosierung als entzündungshemmendes

Arzneimittel, z. B. bei der Schmerzlinderung) die antihypertensive Wirkung von Trandolapril verringern. Bei Patienten, die mit Trandolapril behandelt werden, sollte zu Beginn bzw. bei Beendigung einer NSAID-Therapie die Blutdruckkontrolle verstärkt werden. Weiterhin wurde eine additive Wirkung von nichtsteroidalen Antiphlogistika und ACE-Hemmern auf den Anstieg der Serumkaliumspiegel beschrieben, während sich die Nierenfunktion verschlechtern kann. Diese Wirkungen sind im Allgemeinen reversibel und treten insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf.
Die Anwendung nichtsteroidaler Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure (außer, wenn Acetylsalicylsäure in geringerer Dosierung als Thrombozytenaggregationshemmer angewendet wird) mit ACE-Hemmern sollte bei Patienten mit Herzinsuffizienz vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure mit Verapamil kann das Nebenwirkungsprofil von Acetylsalicylsäure verstärken (Zunahme des Blutungsrisikos).

- *Antazida:* Führen zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmern.
- *Sympathomimetika:* Können die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern verringern. Um zu überprüfen, ob die gewünschte Wirkung erreicht wird, sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden.
- *Alkohol:* Erhöht die blutdrucksenkende Wirkung von Tarka.
- *Antidiabetika:* Aufgrund einer verstärkten Abnahme der Blutglucose kann in einigen Fällen eine Dosisanpassung von Antidiabetika oder von Tarka zu Beginn der Behandlung notwendig werden (siehe Abschnitt 4.4).
- *Metformin:* Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil und Metformin kann die Wirksamkeit von Metformin beeinträchtigen.
- *mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus):* Patienten, die gleichzeitig mit mTOR-Inhibitoren behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödeme (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Verapamil:
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Verapamil durch Cytochrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C18 metabolisiert wird. Verapamil ist ein bekannter Inhibitor des CYP3A4 Enzyms und von P-gp. Klinisch signifikante Wechselwirkungen wurden für Inhibitoren von CYP3A4 berichtet, die zu einer Erhöhung des Verapamil-Plasmaspiegels führten, während Induktoren von CYP3A4 zu einer Erniedrigung des Verapamil-Plasmaspiegels führten. Die Patienten sollten daher wegen Wechselwirkungen beobachtet werden. Die gleichzeitige Gabe von Verapamil und einem Begleitarzneimittel, dass überwiegend über CYP3A4 metabolisiert wird oder ein P-gp Substrat darstellt, kann zu einer Erhöhung der Wirkstoffkonzentration des Begleitarzneimittels führen, sodass daraus eine verstärkte oder verlängerte therapeutische Wirkung und eine Zunahme der Nebenwirkungen des Begleitarzneimittels resultieren.
Beispiele für solche Wechselwirkungen sind:
a) Verapamil kann die Plasmaspiegel erhöhen von:

- *Almotriptan, Buspiron, Carbamazepin, Ciclosporin, Digoxin, Digitoxin, direkte orale Antikoagualtien, (z.B. Dabigatran, Rivaroxaban), Doxorubicin, Everolimus, Glibenclamid, Imipramin, Metoprolol, Midazolam, Prazosin, Propranolol, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus, Terazosin* und *Theophyllin*. Das Toxizitätsrisiko dieser Arzneimittel kann dadurch erhöht werden. Soweit erforderlich, sollte eine Dosisanpassung oder eine zusätzliche Kontrolle der Plasmaspiegel in Betracht gezogen werden.
- *HMG-CoA-Reduktasehemmer:* Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil wurde über eine Erhöhung des Plasmaspiegels von Simvastatin (metabolisiert über CYP3A4) berichtet. Über ein erhöhtes Myopathie-/Rhabdomyolyse-Risiko wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und hohen Dosen von Simvastatin berichtet. Die Simvastatindosis (und andere Statine, wie Atorvastatin und Lovastatin, die über CYP3A4 metabolisiert werden) sollte entsprechend angepasst werden.

b) Die Konzentrationen von Verapamil können erhöht werden durch:

- *Atorvastatin, Cimetidin, Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin.*
- *Grapefruitsaft* erhöht den Plasmaspiegel von Verapamil, einem der arzneilich wirksamen Bestandteile von Tarka. Tarka sollte deshalb nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

c) Die Konzentrationen von Verapamil können gesenkt werden durch:

- *Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Sulfinpyrazon und Johanniskraut-haltige Arzneimittel.*

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Trimenons einer Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). ACE-Hemmer sind für die Anwendung im zweiten und dritten Trimenon einer Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimenons vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.
Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Trimenons einer Schwangerschaft fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) haben kann (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem

zweiten Schwangerschaftstrimenon werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Verapamil kann bei Einnahme am Ende der Schwangerschaft die Wehentätigkeit unterdrücken. Weiterhin können aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eine fetale Bradykardie und eine Hypotonie nicht ausgeschlossen werden.

Stillzeit
Verapamil wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.
Angaben über die Ausscheidung von Trandolapril in die Muttermilch liegen nicht vor.
Bei stillenden Frauen wird die Einnahme von Tarka nicht empfohlen. Daher ist eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen zur Verkehrstüchtigkeit und zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Tarka hat keinen oder geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch kann ein Effekt nicht ausgeschlossen werden, da unerwünschte Wirkungen wie Benommenheit und Müdigkeit auftreten können. Alkohol kann diese Effekte verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Nebenwirkungen von Tarka entsprechen den für die Inhaltsstoffe bzw. die jeweilige Arzneimittelklasse bekannten Wirkungen. Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen gehören Husten, Kopfschmerzen, Verstopfung, Schwindel, Benommenheit und Hitzewallungen (siehe nachstehendeTabelle).

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen
Die spontan gemeldeten oder in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen, die noch nicht für Tarka gemeldet worden sind, aber allgemein den ACE-Hemmern oder Phenylalkylamin Kalziumkanal-Blockern zugeordnet werden, gehen aus der folgenden Tabelle hervor. Für jedes Organsystem sind die unerwünschten Wirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt. Dabei wird folgende Klassifizierung verwendet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht bewertet werden).

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Herpes simplex	Bronchitis	Infektion der oberen Atemwege Pharyngitis Sinusitis* Rhinitis* Glossitis* Harnwegsinfekt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Panzytopenie Leukopenie Thrombozytopenie	Agranulozytose Abfall von Hämoglobin* und Hämatokrit* hämolytische Anämie*[1]
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen, unspezifisch			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperlipidämie	Anorexie		Gesteigerter Appetitt Hyperkaliämie Hypercholesterolämie Hyperglykämie Hyponatriämie Hyperurikämie Gicht Enzymanomalie
Psychiatrische Erkrankungen				Depressionen Nervosität Angst Aggressivität Schlaflosigkeit	Schlafstörungen* Halluzinationen Verminderung der Libido Verwirrtheit*

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel	Tremor, Schläfrigkeit	Synkope	Hirnblutung Bewusstlosigkeit Gleichgewichtsstörungen Hyperästhesien Parästhesien Geschmacksstörungen	Transitorische ischämische Attacke* Schlaganfall Myoklonie Migräne Extrapyramidale Störungen**[8] Paralyse (Tetraparese)**[6]
Augenerkrankungen				Sehstörungen verschwommenes Sehen	Blepharitis Bindehautödem Augenerkrankung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel				Tinnitus*
Herzerkrankungen	AV-Block 1. Grades	Palpitationen		Angina pectoris Bradykardie Tachykardie Vorhofflimmern Herzinsuffizienz Herzstillstand	Myokardinfakt*[2] AV-Block 2. und 3. Grades Sinusbradykardie Sinusarrest Asystolie Arrhythmien*[2] ventrikuläre Tachykardie Myokardischämie Abnormales EKG
Gefäßerkrankungen	Hypotonie[7] orthostatische Hypotonie Schock Erröten (Flush-Syndrom) Hitzewallungen			Blutdruckschwankungen	Hypertonie Angiopathie periphere arterielle Verschlusskrankheit Krampfader
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten			Asthma, Dyspnoe Nasennebenhöhlenverstopfung	Bronchospasmus* Entzündung der oberen Atemwege Anschwellen der oberen Atemwege Produktiver Husten Pharyngitis oropharyngeale Schmerzen Epistaxis Atemwegserkrankungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Übelkeit Diarrhöe Bauchschmerzen Unspezifische Magen-Darm-Beschwerden		Erbrechen Trockene Kehle Trockener Mund Pankreatitis	Bauchbeschwerden Dyspepsie* Gastritis Flatulenz Gingivahyperplasie**[5] Hämatemesis Ileus* Intestinales Angioödem* Glossitis*
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnormale Leberwerte	Hyperbilirubinämie	Hepatitis Ikterus Cholestase	Cholestatischer Ikterus*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Pruritus Gesichtsödem Verstärktes Schwitzen	Alopezie Unspezifische Hauterkrankungen	Angioneurotisches Ödem Erythema multiforme Psoriasis Dermatitis Urtikaria	Stevens-Johnson Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse*[3] Erythromelalgie** Purpura Ekzeme Akne Trockene Haut

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Arthralgie Myalgie Myasthenie	Rückenschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Knochenschmerzen Arthrose Muskelspasmen Myasthenia gravis**[8]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Polyurie	Azotämie	Akute Niereninsuffizienz*	Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Impotenz Gynäkomastie	Galaktorrhoe**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Brustschmerzen		Ödem Peripheres Ödem Asthenie Ermüdungserscheinungen	Pyrexie Abnormales Befinden Malaise
Untersuchungen		Auffälliger Leberfunktionstest		Erhöhung der Transaminasen Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut Erhöhung der LDH im Blut Erhöhung der Lipase Erhöhung des Serumkaliumspiegels Erhöhung der Immunglobuline Erhöhung der Gamma-GT	Kreatinin im Blut erhöht*[4] Harnstoff im Blut erhöht*[4] Prolaktin im Blut erhöht**

* sind Nebenwirkungen der ACE-Hemmer-Wirkstoffklasse.
**sind Nebenwirkungen, die noch nicht für Tarka gemeldet worden sind, aber allgemein Phenylalkylamin Kalziumkanal Blockern zugeordnet werden.

[1] Hämolytische Anämie wurde berichtet bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel.
[2] Vereinzelt wurde unter der Behandlung mit ACE-Hemmern im Zusammenhang mit Hypotonie über Arrhythmien und Myokardinfarkt berichtet.
[3] Überempfindlichkeitserscheinungen wie z. B. toxische epidermale Nekrolyse. Dies kann einhergehen mit Fieber, Myalgien, Arthralgien, Eosinophilie und/oder erhöhten ANA-Titern.
[4] Insbesondere bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz, einer schweren Herzinsuffizienz und einer renovaskulären Hypertonie. Diese sind nach Absetzen der Medikation reversibel.
[5] Bei Langzeittherapie äußerst selten und nach Absetzen der Behandlung reversibel.
[6] In einer Postmarketing Studie wurde von einem Einzelfall berichtet, bei der eine Lähmung (Tetraparese) in Zusammenhang mit der kombinierten Einnahme von Verapamil und Colchicin auftrat. Eine kombinierte Einnahme von Verapamil und Colchicin wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).
[7] Gelegentlich kam es nach Einleiten einer Therapie mit ACE-Hemmern zu einer symptomatischen oder schweren Hypotonie, insbesondere bei bestimmten Risikogruppen wie Patienten mit einem aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.
Bei Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulären Erkrankungen kann die Behandlung mit Verapamil zu Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Vorfällen führen.
[8] In einigen Fällen traten Fälle von Extrapyramidale Störungen (z. B. Parkinson, Chreoathetosis, Dystonie) auf. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass diese Symptome verschwinden, sobald die Gabe dieses Arzneimittels beendet wird. Es gab vereinzelte Berichte von Myasthenia gravis, Myastheniesyndrom (z. B. Lambert-Eaton Syndrom) und fortgeschrittenen Krankheitsstadien von Muskeldystrophie Typ Duchenne.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Die höchste in klinischen Prüfungen untersuchte Dosis von Trandolapril liegt bei 16 mg. Diese Dosis rief keine Anzeichen oder Symptome von Unverträglichkeit hervor.
Bei einer Überdosierung mit Tarka können aufgrund des Verapamil-Anteils die folgenden Anzeichen und Symptome auftreten: Hypotonie, Bradykardie, AV-Block, Asystolie und negative Inotropie sowie akutes Atemnotsyndrom.
Todesfälle infolge von Überdosierung sind aufgetreten.
Bei einer Überdosierung mit Tarka können aufgrund des ACE-Hemmer-Anteils die folgenden Anzeichen und Symptome auftreten: schwere Hypotonie, Schock, Benommenheit, Bradykardie, Elektrolytstörungen, Niereninsuffizienz, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Schwindel, Angst und Husten.

Behandlung
Nach Einnahme einer Überdosierung von Tarka Tabletten sollte eine totale Magen-Darm-Spülung erwogen werden. Die weitere Resorption von Verapamil aus dem Magen-Darm-Trakt sollte durch Magenspülung, Verabreichung eines Absorptionsmittels (Aktivkohle) und eines Abführmittels vermieden werden.
Abgesehen von den allgemeinen Maßnahmen (Aufrechterhaltung eines ausreichenden zirkulierenden Blutvolumens durch Gabe von Plasma oder Plasmaexpandern) gegen schwere Hypotonie (z. B. Schock) können zur inotropen Unterstützung auch Dopamin, Dobutamin oder Isoprenalin angewendet werden.
Die Behandlung einer Überdosierung mit Tarka sollte unterstützend sein. Die Behandlung einer Überdosierung mit der Verapamilhydrochlorid-Komponente beinhaltet die parenterale Gabe von Calcium, die beta-adrenerge Stimulation und die Magen-Darm-Spülung. Aufgrund der Möglichkeiten einer verzögerten Resorption des retardierten Verapamil-Anteils in Tarka sollten die Patienten bis zu 48 Stunden stationär überwacht werden. Verapamilhydrochlorid lässt sich nicht mittels Hämodialyse entfernen.
Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung mit Trandolapril beinhaltet die intravenöse Gabe von isotoner Kochsalzlösung. Tritt eine Hypotonie auf, sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Falls verfügbar sollte eine Behandlung mit Angiotensin-II-Infusion und/oder intravenöser Katecholamin-Gabe erwogen werden. Erfolgte die Einnahme vor kurzer Zeit, sollten Maßnahmen zur Elimination von Trandolapril eingeleitet werden (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung eines Absorptionsmittels und Natriumsulfat). Es ist nicht bekannt, ob Trandolapril (oder der aktive Metabolit Trandolaprilat) mittels Hämodialyse eliminiert werden kann. Bei therapieresistenter Bradykardie ist eine Schrittmacher-Behandlung angezeigt. Vitalfunktionen, Serum-Elektrolyte und Kreatinin-Konzentrationen sollten häufig kontrolliert werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Verapamil, Kombinationen
ATC-Code: C09BB10
Tarka ist eine fixe Kombination aus dem Herzfrequenzsenkenden Calcium-Antagonisten Verapamil und dem ACE-Hemmer Trandolapril.
Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Verapamil
Die pharmakologische Wirkung von Verapamil beruht auf der Hemmung des transmembranären Einstroms von Calciumionen durch die langsamen Calciumkanäle in die Herz- und Gefäßmuskelzellen.
Der Wirkmechanismus von Verapamil führt zu folgenden Effekten:
1. Arterielle Vasodilatation.
In der Regel verringert Verapamil den arteriellen Druck sowohl in Ruhe als auch bei vorgegebener Belastung, indem es die peripheren Arteriolen erweitert.
Diese Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes (afterload) vermindert den myokardialen Sauerstoffbedarf und Energieverbrauch.
2. Abnahme der Kontraktilität des Myokards.
Die negativ inotrope Wirkung von Verapamil kann durch die Verringerung des peripheren Gesamtwiderstands kompensiert werden.
Der Herzindex wird nicht herabgesetzt, ausgenommen bei Patienten mit bestehender linksventrikulärer Dysfunktion.
Verapamil greift nicht in die sympathische Regulation des Herzens ein, da es die betaadrenergen Rezeptoren nicht blockiert.
Spastische Bronchitis und ähnliche Zustände gelten daher nicht als Gegenanzeigen für Verapamil.

Trandolapril
Trandolapril hemmt das Plasma-Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Renin ist ein endogenes Enzym, das von den Nieren gebildet und an den Kreislauf abgegeben wird. Dort wandelt es Angiotensinogen in Angiotensin I um, ein relativ inaktives Dekapeptid. Angiotensin I wird dann durch das Angiotensin-Converting-Enzym, eine Peptidyldipeptidase, in Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II hat eine starke vasokonstriktorische Wirkung, die für die arterielle Vasokonstriktion und einen erhöhten Blutdruck verantwortlich ist, und regt außerdem die Nebenniere zur Produktion von Aldosteron an. Die Hemmung des ACE bewirkt eine Ver-

ringerung von Angiotensin II im Plasma, was zu einer verminderten vasopressorischen Aktivität und zur Reduzierung der Aldosteronsekretion führt. Auch wenn diese Verringerung nur gering ist, so kann es doch zu einem Anstieg der Serumkaliumspiegel zusammen mit Salz- und Flüssigkeitsverlust kommen. Die Hemmung des negativen Feedback-Mechanismus von Angiotensin II auf die Reninproduktion führt zu einer Erhöhung der Plasmareninaktivität.
Eine weitere Aufgabe des Converting-Enzyms ist der Abbau des stark vasodilatierenden Kininpeptids Bradykinin zu inaktiven Metaboliten. Eine Hemmung des ACE führt daher zu einer erhöhten Aktivität des zirkulierenden und lokalen Kallikrein-Kinin-Systems. Dieses trägt durch Aktivierung des Prostaglandinsystems zur peripheren Vasodilatation bei. Möglicherweise steht dieser Mechanismus im Zusammenhang mit der blutdrucksenkenden Wirkung von ACE-Hemmern und ist für gewisse Nebenwirkungen verantwortlich. Bei Hypertonikern bewirkt die Gabe eines ACE-Hemmers eine gleich starke Abnahme des Blutdrucks im Liegen und im Stehen ohne kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz. Der periphere arterielle Widerstand wird verringert, wobei es entweder zu keiner Änderung oder zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens kommt.
Der renale Blutstrom wird erhöht, und die glomeruläre Filtrationsrate bleibt im Allgemeinen unverändert. Bei manchen Patienten kann es mehrere Wochen dauern, bis die Behandlung zu einer optimalen Blutdruckverringerung führt. Die antihypertensive Wirkung bleibt während der Langzeitbehandlung erhalten. Ein abrupter Abbruch der Behandlung geht nicht mit einem raschen Anstieg des Blutdrucks einher.
Die blutdrucksenkende Wirkung von Trandolapril setzt eine Stunde nach Einnahme ein und hält mindestens 24 Stunden lang an, wobei Trandolapril den zirkadianen Blutdruckverlauf nicht beeinflusst.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Tarka
Pharmakokinetische Interaktionen oder Interaktionen im RAAS zwischen Verapamil und Trandolapril traten weder im Tierversuch noch bei gesunden Probanden auf. Die beobachtete synergistische Wirkung der beiden Substanzen muss daher auf ihren komplementären pharmakodynamischen Wirkungen beruhen.
In klinischen Prüfungen zeigte Tarka eine stärkere Senkung des erhöhten Blutdrucks als die jeweiligen einzelnen Wirkstoffe.

Zusätzliche Studien bei Patienten mit Bluthochdruck:
Wirkungen, die bei Patienten mit Hypertonie und koronarer Herzerkrankung beobachtet wurden:
In der *INternational VErapamil SR/trandolapril STudy* (INVEST) Studie mit einem randomisierten, offenen und verblindetem Studiendesign, wurden die Mortalität und Morbidität einer Verapamil SR-basierten Behandlung im Vergleich zu einer Atenolol-basierten Therapie bei 22.576 Patienten im Alter von mindestens 50 Jahren mit bekannter Hypertonie und koronarer Herzkrankheit (KHK) untersucht. Bei den Studienteilnehmern beider Gruppen konnte die Dosierung auf die maximal tolerierte Dosis gesteigert und/oder ein zusätzliches blutdrucksenkendes Arzneimittel, das nicht Bestandteil der Studie war, verabreicht werden. Trandolapril wurde unabhängig von der Behandlungsgruppe für alle Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Diabetes oder Herzinsuffizienz empfohlen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 2,7 Jahre. Bei Patienten mit Hypertonie und KHK war die Behandlung mit einer Verapamil-basierten Therapiestrategie gleichwertig mit einer Atenolol-basierten Behandlung im Hinblick auf die ursachenunabhängige Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Die Blutdruckkontrolle über 2 Jahre war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Mehr als 80 % der Patienten benötigten mindestens zwei Arzneimittel, um die Zielblutdruckwerte zu erreichen. Trandolapril wurde von 63 % in der Verapamil-Gruppe und von 52 % in der Atenolol-Gruppe angewendet. Mehr als 70 % der gesamten Patientenpopulation der INVEST-Studie erreichte einen Zielblutdruck von < 140/90 mmHg. Hochrisikopatienten mit Hypertonie wie Patienten mit Diabetes oder Nierenerkrankung mussten noch niedrigere Zielblutdruckwerte erreichen, um als gut eingestellt zu gelten. Berichtete Nebenwirkungen waren in beiden Vergleichstherapien gering und in der Häufigkeit vergleichbar.

Andere Studien:
In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tarka Tabletten sind mit einem Film überzogen und sind zusammengesetzt aus einer Schicht mit Verapamilhydrochlorid in retardiert freisetzender Form sowie aus einer Schicht mit Trandolapril in sofort freisetzender Form.

Verapamil
Verapamilhydrochlorid ist ein Razemat und besteht zu gleichen Teilen aus dem R- und dem S-Enantiomer. Verapamil wird weitgehend metabolisiert.

Absorption:
Etwa 90 % des oral verabreichten Verapamils werden resorbiert. Die mittlere Bioverfügbarkeit liegt aufgrund des ausgeprägten hepatischen First-Pass-Effekts bei nur 22 % und zeigt eine große Bandbreite (10-35 %). Die mittlere Bioverfügbarkeit nach wiederholter Gabe kann bis auf 30 % ansteigen.
Nahrungsaufnahme hat keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Verapamil und Norverapamil.

Verteilung:
Verapamil wird weitgehend im Körpergewebe verteilt, das Verteilungsvolumen liegt zwischen 1,8 – 6,8 l/kg in gesunden Probanden. Die maximale Plasmakonzentration wird im Mittel nach 4 Stunden erreicht. Die maximale Plasmakonzentration von Norverapamil wird 6 Stunden nach Einnahme erreicht. Ein Steady State bei wiederholter, einmal täglicher Gabe ist nach 3-4 Tagen erreicht. Die Plasmaproteinbindung von Verapamil beträgt ungefähr 90 %.

Metabolismus:
Bei gesunden Männern wird oral verabreichtes Verapamil-Hydrochlorid weitgehend in der Leber metabolisiert, wobei 12 Metaboliten identifiziert worden sind, die meisten nur in Spuren. Als Hauptmetaboliten sind verschiedene N-und O-dealkylierte Produkte von Verapamil identifiziert worden. Von diesen Metaboliten hat nur Norverapamil eine nennenswerte pharmakologische Wirkung (etwa 20 % der Ausgangsverbindung), wie in einer Studie mit Hunden beobachtet wurde.

Elimination:
Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach Mehrfachgabe beträgt 8 Stunden. 3-4 % des renal ausgeschiedenen Wirkstoffs werden unverändert ausgeschieden. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt über Urin (70 %) und Faeces (16 %). Die Gesamt-Clearance von Verapamil ist fast so hoch wie die Leberdurchblutung, ca. 1 l / h / kg (Bereich: 0,7 bis 1,3 l / h / kg). Norverapamil ist einer der 12 Metaboliten, die im Urin nachgewiesen werden konnten. Es besitzt etwa 10-20 % der pharmakologischen Wirkung von Verapamil und macht 6 % des ausgeschiedenen Wirkstoffs aus. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Norverapamil und Verapamil sind ähnlich.

Ältere Patienten: Bei der Behandlung von Hypertonie kann das Alter die Pharmakokinetik von Verapamil beeinflussen. Die Eliminationshalbwertszeit kann bei älteren Patienten verlängert sein. Die antihypertonische Wirkung von Verapamil erwies sich als altersunabhängig.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Die Pharmakokinetik von Verapamil verändert sich nicht bei eingeschränkter Nierenfunktion. Verapamil und Norverapamil werden durch Hämodialyse nicht signifikant entfernt.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit Leberzirrhose sind Bioverfügbarkeit und Eliminationshalbwertszeit von Verapamil erhöht. Die Pharmakokinetik ändert sich jedoch nicht bei Patienten mit kompensierten Leberfunktionsstörungen. Die Nierenfunktion hat keinen Einfluss auf die Elimination von Verapamil.

Kinder und Jugendliche: Es sind nur wenige Informationen über die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen verfügbar. Nach intravenöser Gabe war die mittlere Halbwertszeit von Verapamil 9,17 Stunden und die mittlere Clearance 30 l/h, wohingegen sie ungefähr 70 l/h für einen Erwachsenen von 70 kg betrug. Steady-State-Plasmakonzentrationen nach oraler Gabe schienen bei Kindern und Jugendlichen etwas niedriger zu sein als bei Erwachsenen.

Trandolapril
Absorption:
Oral verabreichtes Trandolapril wird rasch resorbiert. Die Resorptionsquote liegt bei 40-60 % und ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.
Der maximale Plasmaspiegel wird ungefähr nach 30 Minuten erreicht.

Verteilung und Biotransformation:
Trandolapril verschwindet rasch aus dem Plasma, seine Halbwertszeit liegt unter 1 Stunde.
Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmaspiegel von Trandolaprilat beträgt 4-6 Stunden.
Die Plasmaproteinbindung von Trandolaprilat ist größer als 80 %. Trandolaprilat bindet mit hoher Affinität am ACE, wobei es sich hierbei um einen Sättigungsprozess handelt. Der größte Teil des zirkulierenden Trandolaprilats bindet ungesättigt an Albumin.
Nach mehrfacher, einmal täglicher Gabe wird ein Steady State nach etwa 4 Tagen erreicht, sowohl bei gesunden Probanden als auch bei jungen und älteren hypertonen Patienten.
Die effektive Kumulationshalbwertszeit liegt bei 16-24 Stunden.

Metalobismus:
Trandolapril wird im Plasma zu Trandolaprilat hydrolysiert, einem spezifischen Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE). Die gebildete Menge von Trandolaprilat ist von der Nahrungsaufnahme unabhängig.

Elimination:
10-15 % einer verabreichten Trandolaprildosis werden als unverändertes Trandolaprilat im Urin ausgeschieden. Nach oraler Gabe einer radioaktiv markierten Trandolaprildosis werden ein Drittel der Radioaktivität im Urin und zwei Drittel in den Faeces wiedergefunden.
Die renale Clearance von Trandolaprilat zeigt eine lineare Korrelation mit der Kreatinin-Clearance.

Eingeschränkte Nierenfunktion: Die Plasmakonzentration von Trandolaprilat ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min signifikant erhöht. Nach wiederholter Verabreichung an Patienten mit chronischer renaler Dysfunktion wird ein Steady State ebenfalls nach 4 Tagen erreicht, unabhängig vom Grad der Nierenfunktionsstörung.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Plasmakonzentration von Trandolapril 10-mal höher sein als bei gesunden Probanden. Die Plasmakonzentration und renale Ausscheidung von Trandolaprilat sind bei Patienten mit Leberzirrhose ebenfalls erhöht, jedoch in geringerem Ausmaß.
Die Pharmakokinetik von Trandolapril(at) ist bei Patienten mit kompensierter hepatischer Dysfunktion unverändert.

Kinder und Jugendliche: Die Pharmakokinetik ist für Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht worden.

Tarka
Da zwischen Verapamil und Trandolapril oder Trandolaprilat keine Interaktionen bekannt sind, gelten die kinetischen Parameter der Einzelsubstanzen auch für die Kombination.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine toxische Wirkungen wurden am Tier nur in Dosen beobachtet, die die maximale Dosis für den Menschen um ein Vielfaches übersteigen, sodass Besorgnisse über die Sicherheit für den Menschen vernachlässigbar sind. Untersuchungen der Genotoxizität haben keine speziellen Gefahren für den Menschen gezeigt.

Im Tierversuch wurde gezeigt, dass ACE-Hemmer tendenziell negative Effekte auf die spätfetale Entwicklung haben, die zum Absterben des Fetus und zu angeborenen Abnormitäten, insbesondere des Schädels, führten. Fetotoxizität, intrauterine Wachstumshemmung und offener Ductus arteriosus wurden ebenfalls berichtet. Diese Abnormitäten werden teilweise der pharmakologischen Wirkung der aktiven Substanzen zugeschrieben und in Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer bedingten Oligohydramnie gesehen. Die Abnormitäten werden auch teilweise der Ischämie, basierend auf der Hypotonie der Mutter und der Abnahme des fetalen-plazentalen Blutflusses, sowie der Abnahme des Sauerstoff-Nährstoff-Angebots an den Fetus zugeschrieben.

Es bestehen keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung weder durch Trandolapril noch durch Verapamil.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bestandteile des Tablettenkerns

Verapamil-Schicht:

- Mikrokristalline Cellulose
- Natriumalginat
- Povidon (K 30)
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Trandolapril-Schicht:

- Maisstärke
- Lactose-Monohydrat
- Povidon (K 25)
- Hypromellose
- Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Bestandteile des Tablettenmantels

- Hypromellose
- Hyprolose
- Macrogol 400
- Macrogol 6000
- Talkum
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Docusat-Natrium
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige, farblose PVC/PVDC-Aluminiumblisterpackung.
Packung mit 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Klinikpackung mit 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Klinikpackung mit 280 (10 x 28) Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. Zulassungsnummer

65603.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der ersten Zulassung: 07. Dezember 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. September 2012

10. Stand der Information

Dezember 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig