

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tarka 180 mg/2 mg cápsulas de liberación modificada.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de liberación modificada contiene 180 mg de verapamilo hidrocloreuro y 2 mg de trandolapril.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula de liberación modificada contiene 54,50 mg de lactosa monohidrato.

Cada cápsula de liberación modificada contiene 25,73 mg de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula de liberación modificada.

Color rosa claro opaco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tarka 180 mg/2 mg está indicado en adultos para el tratamiento de la hipertensión esencial en aquellos pacientes cuya presión arterial fue normalizada con los componentes individuales en la misma proporción de dosis.

Ver sección 4.4 (advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis habitual es una cápsula diaria, tomada por la mañana antes, durante o después del desayuno.

Pacientes de edad avanzada: Dado que la disponibilidad sistémica es mayor en pacientes ancianos en comparación con jóvenes hipertensos, algunos pacientes de edad avanzada pueden experimentar un efecto más pronunciado en la disminución de la presión sanguínea (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal: el uso de Tarka está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia hepática: el uso de Tarka no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave; Tarka está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática acompañada de ascitis (ver sección 4.3 y 4.4).

### Población pediátrica

Tarka está contraindicado en niños y adolescentes (<18 años) (ver también sección 4.3).

### Forma de administración

Las cápsulas deben tragarse enteras.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado al tratamiento previo con inhibidor de la ECA.
- Edema angioneurótico hereditario/idiopático.
- Shock cardiogénico.
- Fase aguda de infarto de miocardio con hipotensión y bradicardia
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado sin marcapasos en funcionamiento.
- Bloqueo sino-auricular.
- Síndrome del nódulo sinusal enfermo en pacientes sin marcapasos en funcionamiento.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Flutter o fibrilación auricular con vía excitatoria accesoria (por ej. síndrome de WPW/síndrome de Lown-Ganong-Levine).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Combinación con ivabradina (ver sección 4.5).
- Diálisis.
- Cirrosis hepática con ascitis.
- Estenosis aórtica o mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- Aldosteronismo primario.
- 2º y 3º trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Uso en niños y adolescentes (<18 años).
- Está contraindicado en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos IV (excepción: Unidad de Cuidados Intensivos).
- El uso concomitante de Tarka con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante con tratamiento con sacubitril/valsartán (ver secciones 4.5 y 4.5). El tratamiento con Tarka no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Hipotensión sintomática:

En determinadas circunstancias, Tarka puede ocasionar hipotensión sintomática. Este riesgo es elevado en los pacientes con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., depleción de volumen o de sal, debida al uso de diuréticos, dieta baja en sodio, diálisis, deshidratación, diarrea o vómitos; disminución de la función del ventrículo izquierdo, hipertensión renovascular).

En estos pacientes la depleción de volumen o de sal se debe corregir de antemano iniciándose el tratamiento preferiblemente a nivel hospitalario. Los pacientes que experimenten hipotensión, durante la fase de ajuste de dosis, deben permanecer en decúbito y a veces precisan de expansión del volumen circulante mediante el aporte de líquidos por vía oral o la administración de suero salino fisiológico por vía intravenosa. El tratamiento con Tarka puede continuarse una vez el volumen sanguíneo y la presión arterial hayan sido corregidos de forma eficaz.

Se necesita realizar una estrecha monitorización durante el inicio del tratamiento y los ajustes de dosis en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída excesiva de la presión sanguínea puede originar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

#### Alteración renal (ver sección 4.3):

Es necesario vigilar la función renal en los pacientes con insuficiencia renal moderada.

Tarka puede producir hiperpotasemia en el caso de pacientes con disfunción renal.

En ocasiones se ha descrito un deterioro agudo de la función renal (fallo renal agudo), sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal previa Verapamilo no puede eliminarse por hemodiálisis.

#### Hipertensión renovascular:

La experiencia con Tarka es insuficiente en pacientes con hipertensión secundaria, de manera particular en aquellos con hipertensión renovascular. Por tanto, no debe administrarse Tarka a estos pacientes.

En algunos pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral anterior, que han sido tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se observan aumentos de urea sanguínea y creatinina sérica, normalmente reversibles al suspender el tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si además se presenta hipertensión renovascular, existe mayor riesgo de hipertensión grave e insuficiencia renal.

#### Proteinuria:

Puede aparecer proteinuria sobre todo en pacientes con alteraciones de la función renal o que reciben dosis relativamente elevadas de inhibidores de la ECA.

#### Pacientes diabéticos:

En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina, se debe monitorizar estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.5).

#### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumentan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

#### Insuficiencia hepática grave:

Dado que la experiencia terapéutica con Tarka es insuficiente en pacientes con trastorno hepático severo, el uso de Tarka en estos casos no se puede recomendar. Tarka está contraindicado en

pacientes con cirrosis hepática acompañada de ascitis (ver sección 4.3). La terapia con un inhibidor de la ECA se ha asociado en raras ocasiones con un síndrome que se inicia con ictericia colestática o hepatitis y progresa a una necrosis fulminante y en ocasiones la muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes en tratamiento con Tarka que desarrollen ictericia o aumentos marcados de las enzimas hepáticas deben discontinuar Tarka y recibir seguimiento médico.

#### Edema angioneurótico:

Los inhibidores de la ECA (como trandolapril) pueden ocasionar raramente edema angioneurótico con tumefacción de la cara, extremidades, lengua, glotis y/o laringe. El tratamiento con trandolapril se debe interrumpir de inmediato en los pacientes que experimenten edema angioneurótico, y estos deben ser vigilados hasta que se resuelva el edema.

El edema angioneurótico limitado a la cara, suele resolverse espontáneamente. El edema que afecta no sólo a la cara sino también a la glotis puede amenazar la vida del paciente, dado el riesgo de obstrucción de la vía aérea.

En comparación con otros pacientes se ha reportado una mayor incidencia de edema angioneurótico en pacientes negros tratados con inhibidores de la ECA.

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de trandolapril. El tratamiento con Tarka no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

**El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.**

El edema angioneurótico que afecta a la lengua, glotis o laringe debe tratarse de inmediato, administrando 0,3 – 0,5 ml de una solución de adrenalina (1:1000) por vía subcutánea, junto con otras medidas terapéuticas que se consideren indicadas.

Se recomienda prudencia antes de tratar a los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico idiopático; Tarka está contraindicado en los pacientes que han sufrido edema angioneurótico como reacción adversa a un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

#### Angioedema intestinal:

Se han notificado casos de Angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Debería tenerse en cuenta en pacientes tratados con Tarka que presenten dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

#### Neutropenia/agranulocitosis:

El riesgo de neutropenia se relaciona aparentemente con la dosis y también con el estado clínico del paciente. Raramente se detecta en pacientes sin complicaciones, pero puede ocurrir en pacientes con cierto grado de insuficiencia renal, sobre todo si se asocia a enfermedades vasculares del colágeno, como por ejemplo, lupus eritematoso sistémico o esclerodermia, o al tratamiento con medicamentos inmunosupresores. Esta complicación revierte después de suspender el inhibidor de la ECA.

#### Tos:

Durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA puede aparecer una tos seca y no productiva, que desaparece tras interrumpir el tratamiento.

### Potasio en sangre:

:

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

### Pacientes de edad avanzada:

El número de pacientes hipertensos de edad avanzada, en los que se ha examinado el efecto del Tarka, es reducido. Los datos farmacocinéticos indican que la disponibilidad sistémica de Tarka es mayor en el paciente anciano hipertenso que en el paciente joven. Algunos ancianos experimentan una disminución de la presión arterial más marcada que otros. En estos pacientes se recomienda evaluar la función renal al inicio del tratamiento.

### Pacientes sometidos a cirugía:

En los pacientes sometidos a cirugía mayor, que precisen de anestesia general, los inhibidores de la ECA pueden causar hipotensión, que se puede corregir con el uso de expansores del volumen plasmático.

### Insuficiencia cardiaca

En pacientes con antecedentes de episodios de insuficiencia cardiaca, la fracción de eyección debe ser mayor de 35% antes de comenzar el tratamiento con Tarka y adecuadamente tratado durante todo el tratamiento.

### Bloqueo cardiaco/primer grado de bloqueo AV:

Verapamilo afecta los nódulos auriculoventricular (AV) y sinoauricular (SA) y prolonga el tiempo de conducción AV. El tratamiento debe administrarse con precaución a los pacientes con bloqueo auriculoventricular de primer grado. Hay que tener en cuenta que el segundo o tercer grado de bloqueo AV está contraindicado (ver sección 4.3).

### Bradycardia:

Tarka debe administrarse con precaución en los pacientes con bradicardia.

### Trastornos de la transmisión neuromuscular:

Tarka debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades en las que la transmisión neuromuscular esté afectada (miastenia grave, síndrome de Eaton-Lambert, distrofia muscular de Duchenne avanzada).

### Desensibilización:

Se han descrito reacciones anafilactoides (en algunos casos, con amenaza para la vida) en pacientes tratados con un inhibidor de la ECA a los que se les estaba realizando desensibilización frente a venenos animales de forma simultánea.

### Aféresis de LDL:

Se han descrito reacciones anafilactoides con amenaza para la vida en pacientes tratados con inhibidores de la ECA que fueron sometidos, al mismo tiempo, a una aféresis de LDL.

La evaluación de los pacientes debe incluir una valoración de la función renal antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo.

Antes de administrar la siguiente dosis, debe medirse la presión arterial, para conocer la respuesta terapéutica a Tarka.

### Lactosa:

Las cápsulas de liberación modificada de Tarka 180 mg/2 mg contienen lactosa. Cada cápsula de liberación modificada contiene 54,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de la lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

### Sodio:

Este medicamento contiene 1,12 mmol (o 25,73 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

### Litio:

No se recomienda la combinación de litio con Tarka (ver sección 4.5).

### Medicamentos bloqueantes beta-adrenérgicos:

Potenciación mutua de los efectos cardiovasculares (bloqueo AV de mayor grado, disminución de la frecuencia cardíaca de grado más alto, inducción de la insuficiencia cardíaca e hipotensión potenciada. Se ha observado bradicardia asintomática (36 latidos /minuto) en un paciente con marcapasos atrial migratorio que recibió gotas oculares de timolol (bloqueante beta-adrenérgico) de forma conjunta con hidrocloreuro de verapamilo oral (ver sección 4.5).

### Digoxina:

Se ha notificado que el uso concomitante de digoxina con verapamilo da lugar a altas concentraciones plasmáticas de digoxina (ver sección 4.5). Si es requerido la dosis de digoxina será reducida.

### Inhibidores de HMG-CoA Reductasa (“Estatinas”):

Se ha referido que la administración concomitante de verapamilo y altas dosis de simvastatina aumentan el riesgo de miopatía/rabdomiólisis. La dosis de simvastatina (y otras estatinas metabolizadas por el CYP3A4, como atorvastatina y lovastatina) deben adaptarse en consecuencia (ver sección 4.5).

### Embarazo:

Durante el embarazo no se debe tratar con inhibidores de la ECA. A menos que se considere primordial continuar con el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento con antihipertensivos que tengan establecido un perfil de seguridad de su uso durante el embarazo. Cuando se confirme el embarazo,

se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y si fuera necesario, se deberá empezar una terapia alternativa (ver secciones 4.3 y 4.6).

— Lactancia:

No se recomienda el uso de Tarka en mujeres que estén amamantando (ver sección 4.6).

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como consecuencia de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, o una combinación de ambas, se pueden producir interacciones con otros medicamentos. En los casos en los que se produzcan interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, se incluye una referencia cruzada a la sección correspondiente.

##### Asociaciones no recomendadas

- *Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema:* El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4).  
El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina, puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).
- *Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio:* Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con Tarka. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio, pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando Tarka se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Tarka con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviere indicado, se utilizarán con precaución y con un controles frecuentes del potasio en sangre. *Ciclosporina:* Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.
- *Heparina:* Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.
- *Bloqueadores del receptor Angiotensina II o aliskirén:* Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).
- *Dantroleno:* No se recomienda el uso simultáneo de verapamilo con dantroleno.
- *Ivabradina:* El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al descenso adicional de la frecuencia cardíaca producido por verapamilo sobre ivabradina (ver sección 4.3).



- Agentes antivirales VIH: Debido al potencial inhibitorio metabólico de algunos agentes antivirales VIH, tales como ritonavir, puede aumentar la concentración plasmática de verapamilo. Se debe tener precaución o disminuir la dosis de verapamilo.
- *Litio*: se ha informado tanto de un incremento como de una reducción de los efectos del litio cuando se administra simultáneamente con verapamilo. La administración concomitante de los inhibidores de la ECA con litio pueden reducir la excreción de litio. Se deben monitorizar los niveles de litio frecuentemente (ver sección 4.4).
- No se deben administrar *Betabloqueantes intravenosos* durante el tratamiento con Tarka (ver sección 4.3). La combinación de verapamilo con betabloqueantes puede producir un trastorno grave en la conducción AV, la cual en algunos casos puede producir una bradicardia severa: incluso puede desembocar en una seria cardiodepresión.
- La Colchicina es un sustrato tanto para CYP3A como para la proteína transportadora de salida, glicoproteína-P (P-gp). Se sabe que Verapamilo inhibe CYP3A y P-gp. Cuando Verapamilo y Colchicina se administran a la vez, la inhibición de Verapamilo sobre P-gp y/o CYP3A podría ocasionar un aumento de la exposición a Colchicina. No se recomienda el uso combinado.
- Oro: se han referido raramente en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con IECA incluyendo Tarka, reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión).

#### Precauciones de uso

- *Medicamentos antihipertensivos*: aumentan el efecto hipotensor de Tarka (ver Interacciones Farmacocinéticas con Verapamilo).
- *Diuréticos*: los pacientes tratados con diuréticos y sobre todo aquellos con una depleción de volumen y/o sal pueden experimentar un descenso exagerado de la presión arterial tras iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA. El riesgo de hipotensión se puede reducir suspendiendo el diurético o aumentando la ingesta de volumen o de sal antes de su administración e iniciando el tratamiento con dosis bajas. Los incrementos de dosis posteriores deben realizarse con precaución.
- *Anestésicos*: Tarka puede potenciar los efectos hipotensores de algunos medicamentos anestésicos.
- *Narcóticos/antipsicóticos*: puede aparecer hipotensión postural.
- *Tranquilizantes/antidepresivos*: como sucede con todos los antihipertensivos, el riesgo de hipotensión ortostática aumenta cuando se combina Tarka con los tranquilizantes mayores o con medicamentos antidepresivos que contengan *imipramina* (ver Interacciones Farmacocinéticas con Verapamilo).
- *Alopurinol, citostáticos o medicamentos inmunosupresores, corticoides por vía sistémica o procainamida*: la administración concomitante con los inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de leucopenia (ver Interacciones Farmacocinéticas con Verapamilo).



- *Medicamentos cardiodepresores*: el uso concomitante de verapamilo y cardiodepresores, es decir, medicamentos que inhiben la generación del impulso cardiaco y la conducción del mismo (p. ej., bloqueantes beta-adrenérgicos, antiarrítmicos, anestésicos inhalados) puede originar efectos sumatorios indeseables (ver Interacciones Farmacocinéticas con Verapamilo).
- *Quinidina*: En un bajo número de casos, el uso concomitante de quinidina y verapamilo por vía oral se ha asociado a hipotensión y edema pulmonar en un pequeño número de pacientes con miocardiopatía hipertrófica (obstructiva) (ver Interacciones Farmacocinéticas con Verapamilo).
- *Digoxina y Digitoxina*: el uso concomitante de digoxina y verapamilo determina un aumento del 50-75% en las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que obliga a reducir la posología de digoxina y digitoxina. Se ha demostrado también que el verapamilo reduce el aclaramiento corporal total y el aclaramiento extrarrenal de la digitoxina en un 27% y 29% respectivamente (ver Interacciones Farmacocinéticas con Verapamilo).
- Se espera que la administración concomitante de verapamilo con dabigatrán provoque un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. Se debe actuar con precaución debido al riesgo de hemorragia. Cuando se administró etexilato de dabigatrán (150 mg) de forma conjunta con verapamilo oral, la C<sub>max</sub> y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio varía en función del momento de la administración y la formulación del verapamilo. La exposición a dabigatrán aumentó tras la administración de 240 mg de verapamilo de liberación prolongada (la C<sub>max</sub> aumentó en torno al 90% y el AUC aumentó alrededor de un 70%). Se recomienda un estrecho seguimiento clínico cuando se combine el verapamilo con dabigatrán y, especialmente, en caso de hemorragia, sobre todo en los pacientes que padecen insuficiencia renal leve a moderada.
- *Relajantes musculares*: puede potenciar el efecto de los relajantes musculares (como por ejemplo los bloqueantes neuromusculares).

#### Circunstancias a valorar

- *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*: como con todos los antihipertensivos, la administración de un antiinflamatorio no esteroideo (incluyendo ácido acetilsalicílico usado a dosis altas como medicamento anti-inflamatorio por ejemplo para alivio del dolor) puede reducir el efecto antihipertensivo de trandolapril. Se debe aumentar el control de la presión arterial si se añade o se suspende cualquier AINE en un paciente tratado con trandolapril. Además, se ha descrito que los AINE y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre el incremento del potasio sérico y que, al mismo tiempo, pueden disminuir la función renal. Estos efectos son en principio reversibles y se manifiestan, sobre todo, en los pacientes con la función renal comprometida.
- Los AINEs incluyendo el ácido acetilsalicílico, salvo que el ácido acetilsalicílico se utilice en dosis más bajas como inhibidor de la agregación plaquetaria, se deben evitar con inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico con verapamilo puede aumentar el perfil de reacciones adversas de ácido acetilsalicílico (puede aumentar el riesgo de hemorragia).
- *Antiácidos*: disminuyen la biodisponibilidad de los inhibidores de la ECA.

- *Simpaticomiméticos*: pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA; hay que vigilar cuidadosamente a estos pacientes para confirmar que se alcanza el efecto deseado.
- *Alcohol*: potencia el efecto hipotensor de Tarka.
- *Antidiabéticos*: a veces es necesario ajustar la dosis de los antidiabéticos o de Tarka en casos individuales, sobre todo al comenzar el tratamiento, ya que pueden producir una mayor reducción de la glucemia (ver sección 4.4).
- *Inhibidores de mTOR* (p. ej., *sirolimús, everolimús, temsirolimus*): los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

#### Interacciones Farmacocinéticas con Verapamilo:

Estudios metabólicos *In Vitro* indican que el verapamilo se metaboliza por el citocromo P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C18. Se sabe que el verapamilo es un inhibidor de las enzimas CYP3A4 y P-gp. Se ha informado de interacciones clínicamente significativas con inhibidores de CYP3A4 causando un incremento de los niveles plasmáticos de verapamilo, mientras que los inductores de CYP3A4 pueden disminuir los niveles plasmáticos de verapamilo, por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes por las interacciones con estos medicamentos. Ejemplos de estas interacciones son:

(a) Verapamilo puede incrementar las concentraciones plasmáticas de:

- *almotriptan, buspirona, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, digitoxina, doxorubicina, everolimús, gliburida (glibenclamida), imipramina, metoprolol, midazolam, prazosina, propranolol, quinidina, sirolimus, tacrolimus, terazosina y teofilina*, incrementando por lo tanto los riesgos de toxicidad de estos medicamentos. En estos casos se debe considerar el ajuste de la dosis o una monitorización adicional de las concentraciones plasmáticas.
- *Inhibidores de la HMG-CoA reductasa*: Se han notificado incrementos de la exposición sérica para simvastatina (metabolizada por CYP3A4) cuando se administra simultáneamente con verapamilo. La administración concomitante de verapamilo y dosis altas de simvastatina conduce a un incremento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis. La dosis de simvastatina (y otras estatinas metabolizadas por CYP3A4 como atorvastatina y lovastatina) debe ser adaptada convenientemente.

(b) Las concentraciones de verapamilo aumentan con:

- Atorvastatina, cimetidina, claritromicina, eritromicina y telitromicina.
- El *zumo de pomelo* aumenta los niveles plasmáticos de verapamilo, uno de los componentes de Tarka. Por lo tanto, el zumo de pomelo no debe ingerirse conjuntamente con Tarka.

(c) Las concentraciones de verapamilo se reducen con:

*Fenobarbital, fenitoína, rifampicina, sulfpirazona y la hierba de San Juan.*

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

**No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el 2º y el 3º trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4)**

Las evidencias epidemiológicas acerca del riesgo teratogénico después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; aunque no se debe excluir un leve incremento en el riesgo. A menos que se considere primordial continuar con el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento con antihipertensivos que tengan establecido un perfil de seguridad de su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si se considera necesario, se debe empezar una terapia alternativa.

Se sabe que una exposición prolongada a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre inducen fetotoxicidad (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si ocurriera una exposición a Tarka desde el segundo trimestre del embarazo, se recomienda una ecografía para el chequeo de la función renal y el cráneo. Debe monitorizarse estrechamente la hipotensión de los niños cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA (ver secciones 4.3 y 4.4). El verapamilo puede inhibir las contracciones si se emplea al final del embarazo. Además, la bradicardia fetal y la hipotensión no se pueden excluir, según las propiedades farmacológicas.

#### Lactancia

El verapamilo se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. No hay información disponible sobre el uso del trandolapril durante la lactancia.

El uso de Tarka no se recomienda durante la lactancia y deberán cambiar a un tratamiento con antihipertensivos que tengan establecido un perfil de seguridad de su uso durante la lactancia especialmente mientras se alimenta a un recién nacido o a un niño prematuro.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Tarka no tiene o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Sin embargo, no se puede descartar algún efecto, puesto que pueden producirse reacciones adversas tales como mareos y fatiga.

El alcohol puede incrementar sus efectos (ver sección 4.5).

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de Tarka son las conocidas para sus componentes o para esta clase de medicamentos. Las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas son tos, dolor de cabeza, estreñimiento, vértigo, mareos y sofocos de calor (ver tabla debajo).

##### Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas espontáneamente u observadas los ensayos clínicos, así como también los acontecimientos adversos no reportados todavía con Tarka pero generalmente aceptados como atribuibles a los IECA o a los bloqueantes de los canales de calcio derivados de fenilalquilamina, se detallan en la tabla siguiente. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, usando el siguiente criterio: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras

( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase órgano / sistema	Frecuente	Poco frecuente	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Infecciones e infestaciones			Herpes simple	Bronquitis	Infecciones respiratorias del tracto superior Faringitis Sinusitis* Rinitis* Glositis* Infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Leucopenia Pancitopenia Trombocitopenia	Agranulocitosis Disminución de la hemoglobina* Disminución del hematocrito* Anemia hemolítica* <sup>1</sup>
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperlipidemia	Anorexia		Aumento del apetito Hiperpotasemia Hipercolesterolemia Hiperglicemia Hiponatremia Hiperuricemia Gota Trastorno enzimático
Trastornos psiquiátricos				Depresión Nerviosismo Ansiedad Agresividad Insomnio	Trastornos del sueño* Alucinaciones Disminución de la libido Estado de confusión*
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Dolor de cabeza	Temblor Somnolencia	Síncope	Hemorragia cerebral Pérdida de conciencia Desequilibrio Hiperestesia Parestesia Alteraciones del gusto	Isquemia transitoria Infarto* Accidente cerebrovascular Mioclonía Migraña Trastorno extrapiramidal* <sup>8</sup> Parálisis

Clase órgano / sistema	Frecuente	Poco frecuente	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
					(tetraparesis)** <sup>6</sup>
Trastornos oculares				Visión anormal Visión borrosa	Blefaritis Edema conjuntival Trastorno ocular
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo				Tinnitus (acufeno)*
Trastornos cardiacos	Bloqueo AV de primer grado	Palpitaciones		Angina de pecho Bradicardia Taquicardia Fibrilación atrial Fallo cardiaco Paro cardiaco	Infarto de miocardio* <sup>2</sup> Bloqueo AV de grado 2 y 3 Bradicardia sinusal Paro sinusal Asístole Arritmia* <sup>2</sup> Taquicardia ventricular Isquemia miocárdica Electrocardiograma anormal
Trastornos vasculares	Hipotensión <sup>7</sup> Hipotensión ortostática Shock Enrojecimiento Sofocos			Fluctuación de la presión arterial	Hipertensión Angiopatía Trastorno vascular periférico Venas varicosas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos			Asma Disnea Congestión de senos	Broncoespasmo* Inflamación del tracto respiratorio superior Congestión del tracto respiratorio superior Tos productiva Inflamación faríngea Dolor orofaríngeo Epistaxis Trastorno respiratorio

Clase órgano / sistema	Frecuente	Poco frecuente	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Náuseas Diarrea Dolor abdominal Alteraciones gastrointestinales		Vómitos Sequedad de garganta Sequedad de boca Pancreatitis	Trastorno abdominal Dispepsia* Gastritis Flatulencia Hiperplasia gingival**5 Hematemesis Íleo* Angioedema intestinal* Glositis*
Trastornos hepatobiliares		Pruebas de la función hepática anormales	Hiperbilirrubinemia	Hepatitis Ictericia Colestasis	Ictericia colestásica*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash Prurito Edema facial Incremento de la sudoración	Alopecia Alteraciones de la piel	Edema angioneurótico Eritema multiforme Psoriasis Dermatitis Urticaria	Síndrome Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica* <sup>3</sup> Eritromelalgia Púrpura Eczema Acné Sequedad de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Artralgia Mialgia Debilidad muscular	Dolor de espalda Dolor de las extremidades Dolor de huesos Osteoartritis Espasmo muscular Miastenia grave**8
Trastornos renales y urinarios		Poliuria	Azotemia	Fallo renal agudo*	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Disfunción eréctil Ginecomastia	Galactorrea**
Trastornos generales y alteraciones en el		Dolor de pecho		Edema periférico Edema Astenia	Pirexia (fiebre) Sentimiento de malestar

Clase órgano / sistema	Frecuente	Poco frecuente	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
lugar de administración				Fatiga	Malestar
Exploraciones complementarias				Incremento en transaminasas Incremento de fosfatasa alcalina en sangre Incremento lactato deshidrogenasa en sangre Incremento de la lipasa Incremento en potasio sérico Incremento de la gamma-glutamyltransferasa Incremento de las inmunoglobulinas	Incremento de creatinina en sangre* <sup>4</sup> Incremento de urea en sangre* <sup>4</sup> Incremento de prolactina en sangre**

*indica reacciones adversas de clase de inhibidores ECA*

*\*\* indica reacciones adversas que no han sido aún notificadas en relación a Tarka, pero que por lo general se aceptan puesto que son atribuidas a bloqueantes de canales de calcio fenilalquilamina*

<sup>1</sup> Se ha notificado *anemia hemolítica* en pacientes con deficiencia de glucosa-6 fosfatodeshidrogenasa.

<sup>2</sup> Se han notificado casos individuales de *arritmia* o *infarto de miocardio* para inhibidores ECA asociados a hipotensión.

<sup>3</sup> *Hipersensibilidad, tal como necrólisis epidérmica tóxica*, puede acompañarse de pirexia, mialgia, artralgia, eosinofilia y/o incremento de anticuerpo antinuclear.

<sup>4</sup> Especialmente en presencia de fallo renal, fallo cardíaco e hipertensión renovascular. Estos aumentos son, sin embargo, reversibles al discontinuar.

<sup>5</sup> Después del tratamiento a largo plazo, extremadamente rara y reversible al suspender el tratamiento.



<sup>6</sup> Ha habido un solo informe posterior a la comercialización de parálisis (*tetraparesia*) asociada con el uso combinado de verapamilo y colchicina. No se recomienda el uso combinado de verapamilo y colchicina. (ver también la sección 4.5).

<sup>7</sup> En ocasiones se ha producido *hipotensión sintomática o grave* tras el inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA. Esto ocurre especialmente en ciertos grupos de riesgo, como los pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona estimulado. La *hipotensión* en pacientes con angina de pecho o trastorno cerebrovascular tratados con verapamilo puede provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

<sup>8</sup> En algunos casos, puede haber trastorno extrapiramidal (tales como la enfermedad de Parkinson, coreoatetosis, distonía) generalmente aceptado como atribuible a bloqueadores de los canales de calcio fenilalquilamina. La experiencia hasta ahora ha demostrado que estos síntomas desaparecen una vez que se suspende el medicamento. Han habido informes aislados de miastenia gravis, síndrome miasténico (como el síndrome de Lambert-Eaton) y casos avanzados de distrofia muscular de Duchenne.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

##### Sintomas:

La dosis máxima empleada en los ensayos clínicos fue de 16 mg de trandolapril. Esta dosis no produjo ningún signo ni síntoma de intolerancia.

Durante la sobredosis con Tarka, se pueden producir los siguientes signos y síntomas debido al verapamilo: hipotensión, bradicardia, bloqueo AV, asistolia e inotropía negativa. Se han descrito casos de muerte como resultado de una sobredosis.

Durante la sobredosis con Tarka, se pueden producir los siguientes signos y síntomas debido al inhibidor de la ECA: hipotensión grave, shock, estupor, bradicardia, alteración de electrolitos, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, mareos, ansiedad y tos.

##### Tratamiento

Tras una sobredosis con Tarka cápsulas de liberación modificada se debe considerar la realización de un lavado intestinal total. Se debe prevenir la absorción adicional de verapamilo presente en el tracto gastrointestinal mediante un lavado gástrico, la administración de un absorbente (carbón activo) y un laxante.

Excepto por las medidas generales (mantenimiento de un volumen circulatorio adecuado con plasma o expansores de plasma) contra la hipotensión grave (por ej. shock), se puede administrar además soporte inotrópico con dopamina, dobutamina o isoprenalina.

El tratamiento de la sobredosis por Tarka debe ser principalmente de soporte. El tratamiento de la sobredosis con verapamilo hidrocloreuro incluye la administración de calcio parenteral, estimulación beta adrenérgica y lavado gastrointestinal. Debido al riesgo potencial de retraso en la absorción del producto de liberación prolongada, los pacientes pueden requerir observación y hospitalización durante 48 horas. No se puede eliminar el verapamilo hidrocloreuro mediante hemodiálisis.

El tratamiento recomendado para la sobredosis con trandolapril es infusión intravenosa de suero salino. Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición de shock. Se puede considerar como

tratamiento, si está disponible, la infusión con angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. Si la ingestión es reciente, se deben tomar medidas para eliminar el trandolapril (por ej. emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Se desconoce si trandolapril (o su metabolito activo trandolaprilato) puede extraerse mediante hemodiálisis. La implantación de un marcapasos está indicada en caso de bradicardia resistente al tratamiento. Se deben monitorizar frecuentemente los signos vitales, los electrolitos séricos y la concentración de creatinina.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Verapamilo, combinaciones

Código ATC: C09BB10

Tarka es una combinación fija del calcio-antagonista verapamilo y del inhibidor de la ECA trandolapril.

*Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos*

#### Verapamilo:

La acción farmacológica del verapamilo obedece a la inhibición de la entrada del calcio a través de los canales lentos de la membrana de las células del músculo liso vascular, células del sistema de conducción y células contráctiles del corazón.

El mecanismo de acción del verapamilo produce los siguientes efectos:

#### 1. Vasodilatación arterial.

En general, el verapamilo reduce la presión arterial en reposo y durante el esfuerzo, ya que dilata las arteriolas periféricas.

Esta reducción de las resistencias periféricas totales (postcarga) disminuye los requerimientos de oxígeno y el consumo de energía del miocardio.

#### 2. Reducción de la contractilidad miocárdica.

La actividad inotrópica negativa del verapamilo se puede compensar con el descenso de las resistencias periféricas totales.

El índice cardiaco no disminuye, salvo en los pacientes con disfunción ventricular izquierda.

El verapamilo no interfiere en la regulación simpática del corazón, porque no bloquea los receptores beta adrenérgicos.

La bronquitis espástica y otros trastornos similares no constituyen ninguna contraindicación del verapamilo.

#### Trandolapril:

El trandolapril suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en el plasma. La renina es una enzima endógena sintetizada en los riñones y liberada a la circulación, que convierte el angiotensinógeno circulante en angiotensina I, un decapeptido relativamente inactivo. Seguidamente, la angiotensina I se transforma en la angiotensina II por efecto de la enzima convertidora de la angiotensina, una peptidildipeptidasa. La angiotensina II es una sustancia vasoconstrictora potente responsable de la vasoconstricción arterial y del aumento de la presión arterial y, además, estimula a la glándula suprarrenal para secretar aldosterona. La inhibición de la ECA reduce los niveles plasmáticos de angiotensina II, con la consiguiente disminución de la actividad vasopresora y de la secreción de aldosterona. Pese a que la disminución de esta última es pequeña, puede determinar un pequeño aumento en la concentración de potasio sérico así como pérdidas de sodio y líquidos. La interrupción del circuito de retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina aumenta la actividad de la renina plasmática.

Otra función de la enzima convertidora consiste en descomponer la bradicinina, un péptido cinínico vasodepresor potente, en metabolitos inactivos. Así pues, la inhibición de la ECA aumenta la actividad del sistema de caliceína-cinina circulante y local, que contribuye a la vasodilación periférica (por activación del sistema de prostaglandinas). Quizá, este mecanismo explique los efectos hipotensores de los inhibidores de la ECA y sea responsable de algunas reacciones adversas. La administración de un inhibidor de la ECA a los pacientes hipertensos reduce la presión arterial en decúbito supino y bipedestación en una magnitud muy similar sin que aumente la frecuencia cardíaca de forma compensatoria. Las resistencias arteriales periféricas disminuyen y el gasto cardíaco no sufre cambios o aumenta.

El flujo sanguíneo renal aumenta y la tasa de filtración glomerular no suele modificarse. La consecución de una reducción óptima de la presión arterial puede tardar varias semanas en algunos pacientes. Los efectos antihipertensivos se mantienen durante el tratamiento a largo plazo. La interrupción brusca del tratamiento no se acompaña de un rápido aumento en la presión arterial.

El efecto antihipertensivo de trandolapril se inicia en la primera hora después de su administración y dura, por lo menos, 24 horas; no obstante, el trandolapril no modifica el patrón circadiano de la presión arterial.

#### *Eficacia clínica y seguridad*

##### Tarka:

No se ha demostrado en los estudios en animales ni tampoco en voluntarios sanos que existan interacciones farmacocinéticas con el SRAA entre verapamilo y trandolapril. La actividad sinérgica de estos dos principios activos obedece, por tanto, a sus acciones farmacodinámicas complementarias.

En los ensayos clínicos se ha comprobado que Tarka reduce la presión arterial elevada con más eficacia que cualquiera de sus componentes en monoterapia.

##### Estudios adicionales en pacientes hipertensos:

##### ***Efectos observados en pacientes hipertensos con afección de las arterias coronarias:***

El estudio INternational VErapamil SR/trandolapril STudy (INVEST), estudio aleatorizado, abierto, con variable de valoración ciega, evaluó la mortalidad y morbilidad de una terapia basada en verapamilo liberación prolongada comparada con un tratamiento basado en atenolol en 22.576 pacientes de 50 años o mayores con hipertensión conocida y enfermedad arterial coronaria (EAC). A los sujetos de ambos grupos se les podía ajustar a la dosis máxima tolerada y/o añadir otra medicación antihipertensiva no incluida en el estudio. El trandolapril se recomendó a todos los pacientes con insuficiencia renal, diabetes o insuficiencia cardíaca independientemente del grupo de tratamiento. La media de seguimiento fue de 2,7 años. El tratamiento basado en la estrategia de verapamilo fue equivalente a la estrategia basada en atenolol en la prevención de la mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en pacientes con hipertensión y EAC. El control de la presión arterial durante dos años fue similar entre los grupos. Más del 80% de los pacientes necesitaron dos o más medicamentos para lograr el objetivo de presión arterial. Trandolapril se utilizó en la estrategia basada en verapamilo en el 63% de los pacientes y en el 52% en la estrategia basada en atenolol. Más del 70% de la población total de pacientes del estudio INVEST consiguieron la presión arterial deseada de <140/90 mmHg. Los pacientes hipertensos de alto riesgo, tales como aquellos con diabetes o enfermedad renal, tenían que conseguir menores niveles de presión sanguínea para que se consideraran controlados. En general, las experiencias adversas referidas fueron mínimas y similares en frecuencia entre las estrategias de tratamiento.

##### Otros estudios:

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tarka cápsulas contiene verapamilo hidrocloreuro en forma de liberación sostenida y trandolapril en forma de liberación inmediata.

### Verapamilo

El hidrocloreuro de verapamilo es una mezcla racémica consistente en porciones iguales de enantiómero-R y enantiómero-S. Verapamilo es metabolizado de forma extensa.

#### *Absorción:*

Cuando se administra verapamilo por vía oral, se absorbe aproximadamente el 90%. La biodisponibilidad media es baja (22%), debido a la intensa extracción del primer paso hepático, y a la gran variabilidad (10-35%). La biodisponibilidad media después de la administración de dosis múltiples puede aumentar hasta un 30%.

La ingesta de alimento no modifica la biodisponibilidad del verapamilo.

#### *Distribución*

Verapamilo se distribuye ampliamente a través de los tejidos corporales, el volumen de distribución oscila entre 1,8 -6,8 l/kg en sujetos sanos. El tiempo medio hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima es de 4 horas. La concentración plasmática máxima del norverapamilo se obtiene aproximadamente 6 horas después de la dosificación. El estado de equilibrio estacionario, cuando se administran dosis múltiples, se logra al cabo de 3 a 4 días. El verapamilo se une aproximadamente en un 90% a las proteínas plasmáticas.

#### *Metabolismo:*

En hombres sanos, el clorhidrato de verapamilo administrado oralmente sufre un extenso metabolismo en el hígado, habiéndose identificado 12 metabolitos, la mayoría de ellos en cantidades de trazas. Los

principales metabolitos han sido identificados como diversos productos de verapamilo N y O-dealquilados. De estos metabolitos, sólo el norverapamilo tiene algún efecto farmacológico apreciable (aproximadamente el 20% del compuesto inalterado), que fue observado en un estudio en perros.

#### *Eliminación:*

La semivida media de eliminación, tras la administración de dosis múltiples, es de 8 horas. El 3-4% del medicamento excretado renalmente, es eliminado como medicamento inalterado. Los metabolitos se excretan en la orina (70%) y en las heces (16%). El aclaramiento total del verapamilo es casi tan alto como el flujo hepático sanguíneo, aproximadamente 1 l/h/kg (rango: 0,7 – 1,3 l/h/kg). Norverapamilo es uno de los 12 metabolitos identificados en la orina, posee el 10-20% de la actividad farmacológica del verapamilo y justifica el 6% del fármaco excretado. Las concentraciones plasmáticas de norverapamilo y verapamilo, en estado de equilibrio estacionario, son similares.

*Personas de edad avanzada:* el envejecimiento puede afectar la farmacocinética de verapamilo administrado a los pacientes hipertensos. La semivida de eliminación puede prolongarse en los pacientes de edad avanzada. Se ha encontrado que el efecto antihipertensivo de verapamilo no está relacionado con la edad.

*Insuficiencia renal:* la cinética del verapamilo no se altera en caso de insuficiencia renal. Verapamilo y norverapamilo no se eliminan de forma significativa por hemodiálisis.

*Insuficiencia hepática:* la biodisponibilidad y la semivida de eliminación del verapamilo aumentan en los pacientes con cirrosis hepática. No obstante, la cinética del verapamilo no se modifica en los pacientes con disfunción hepática compensada. La función renal no influye sobre la eliminación del verapamilo.

*Población pediátrica:* Hay disponible información limitada sobre la farmacocinética en la población pediátrica. Tras la administración intravenosa, la vida media de verapamilo fue de 9,17 horas y el aclaramiento medio fue de 30 l/h, mientras que es de alrededor de 70 l/h para un adulto de 70 kg. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario parecen ser algo más bajas en la población pediátrica tras la administración oral en comparación con las observadas en adultos

#### Trandolapril:

##### *Absorción:*

El trandolapril se absorbe rápidamente, cuando se administra por vía oral. La absorción es de un 40-60% y es independiente de la ingesta de alimentos.

El tiempo transcurrido hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima es de aproximadamente 30 minutos.

##### *Distribución*

El trandolapril desaparece muy rápidamente del plasma y su semivida es inferior a 1 hora.

El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de trandolaprilato es de 4-6 horas.

La unión del trandolaprilato a las proteínas plasmáticas es mayor del 80%. El trandolaprilato se une con gran afinidad a la ECA, en un proceso saturable. La mayor parte de trandolaprilato circulante se une a la albúmina a través de un proceso no saturable. El estado de equilibrio estacionario tras administrar dosis

múltiples (una vez al día) se alcanza al cabo de aproximadamente 4 días en los voluntarios sanos y también en los pacientes hipertensos, tanto jóvenes como pacientes de edad avanzada.

La semivida efectiva, calculada a partir de la acumulación del principio activo, es de 16-24 horas.

#### *Metabolismo:*

Trandolapril se hidroliza en el plasma por las esterasas para formar trandolaprilato, un inhibidor específico de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). La cantidad de trandolaprilato que se sintetiza es independiente de la ingesta de alimentos.

#### *Eliminación:*

El 10-15% de la dosis administrada de trandolapril se elimina en forma de trandolaprilato sin modificar en la orina. Cuando se administra trandolapril radiactivo por vía oral, un tercio de la radiactividad se recupera en la orina y dos tercios en las heces.

El aclaramiento renal del trandolaprilato guarda una correlación lineal con el aclaramiento de creatinina.

*Insuficiencia renal:* La concentración plasmática de trandolaprilato es significativamente mayor en los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  mL/min. Cuando se administra trandolapril de forma repetida a los pacientes con insuficiencia renal crónica, el estado de equilibrio estacionario también se alcanza después de 4 días, con independencia del grado de afectación renal.

*Insuficiencia hepática:* La concentración plasmática de trandolapril puede llegar a ser 10 veces mayor en los pacientes con cirrosis hepática que en los voluntarios sanos. La concentración plasmática y la excreción renal del trandolaprilato también aumentan en los pacientes cirróticos, aunque en menor medida. La cinética del trandolapril(ato) no se altera en los pacientes con disfunción hepática compensada.

*Población pediátrica:* La farmacocinética de trandolapril no ha sido evaluada en pacientes menores de 18 años de edad.

#### Tarka:

Hasta la fecha, no se conoce ninguna interacción cinética entre el verapamilo y el trandolapril o el trandolaprilato; por tanto, los parámetros cinéticos de cada uno de estos principios activos son aplicables al producto de combinación.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han observado efectos tóxicos generales solamente en animales expuestos a dosis superiores a la dosis máxima humana, de modo que el riesgo para la seguridad humana es despreciable. En los estudios de toxicidad génica no se advirtió ningún riesgo especial para la especie humana.

Se ha constatado en los estudios animales que los inhibidores de la ECA tienden a alterar el desarrollo fetal tardío y producir muerte fetal o especialmente anomalías congénitas del cráneo.

También han sido descritos fenómenos de fetotoxicidad, retardo en el crecimiento intrauterino y conducto arterial persistente. Se cree que estas anomalías obedecen en parte a la actividad farmacológica de estos principios activos y se relacionan con el oligohidramnios inducido por los inhibidores de la ECA. Las anomalías pueden también ser debidas parcialmente a la isquemia resultante de la hipotensión materna y el descenso en flujo de sangre por la placenta y el transporte de oxígeno y nutrientes al feto.

No hay evidencia de potencial tumorogénico tanto con trandolapril como con verapamilo.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

.

### **6.1. Lista de excipientes**

Ingredientes del comprimido recubierto de verapamilo:

- Celulosa microcristalina
- Povidona
- Alginato de sodio
- Estearato de magnesio
- Hipromelosa
- Hyprolosa
- Macrogol 400
- Macrogol 6000
- Talco
- Sílice coloidal anhidra
- Docusato de sodio
- Dióxido de titanio, E 171.

Ingredientes de los gránulos de trandolapril:

- Almidón de maíz
- Lactosa monohidrato
- Povidona
- Fumarato de estearilo sódico.

Ingredientes de la cápsula de gelatina dura:

- Dióxido de titanio, E 171.
- Oxido de hierro, E 172.
- Gelatina

Laurilsulfato de sodio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.



## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase en blísters de Aluminio-PVC/PVDC incoloro y transparente.

Envases calendarizados con 14, 28, 56, 98, 280 cápsulas de liberación modificada.

Envases de: 20, 30, 50, 100 y 300 cápsulas de liberación modificada.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

61369

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

26 de Junio de 2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

01/ 2019