ANSM - Mis à jour le : 13/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TARKA LP 240 mg/4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de vérapamil..... 240,00 mg
Trandolapril..... 4,00 mg

Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 110,37 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 37,3 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.
Comprimé ovale de couleur rouge-brun.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TARKA LP 240 mg/4 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle :

- chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

TARKA LP 240 mg/4 mg est administré par voie orale à la posologie d'un comprimé par jour à prendre le matin, de préférence à heure fixe, au moins une demi-heure avant le petit déjeuner.
Enfant et adolescent : TARKA LP 240 mg/4 mg n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de patients (voir rubrique 4.4).
Patient âgé : la biodisponibilité de TARKA LP 240 mg/4 mg étant plus importante chez les patients âgés hypertendus que chez les sujets plus jeunes, certains patients âgés ont présenté un effet antihypertenseur majoré (voir rubriques 4.4 et 5.2).
Insuffisance rénale sévère : TARKA LP 240 mg/4 mg est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ?30 ml/min) en raison de la nécessité d'ajuster la dose de trandolapril et en cas de dialyse, le vérapamil n'étant pas dialysable (voir rubriques 4.3 et

5.2).

Insuffisance hépatique sévère : une adaptation posologique des deux principes actifs étant nécessaire, TARKA LP 240 mg/4 mg n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère et est contre-indiqué en cas de cirrhose hépatique avec ascite (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- hypersensibilité au trandolapril, à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, au vérapamil ou à l'un des excipients,
- dialyse (voir rubrique 5.2),
- cirrhose hépatique avec ascite (voir rubrique 5.2),
- utilisation chez les enfants et les adolescents (18 ans),
- patients traités simultanément par les antagonistes aux récepteurs β-adrénergiques par voie intraveineuse (à l'exception d'un usage en soins intensifs),
- aldostéronisme primaire.

Liées au vérapamil

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- bloc auriculoventriculaire du 2ème ou 3ème degré non appareillé,
- choc cardiogénique,
- bloc sino-auriculaire,
- insuffisance cardiaque congestive,
- antécédent récent d'infarctus du myocarde avec complications,
- hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg),
- dysfonction sinusale, notamment maladie sinusale chez les patients sans pacemaker fonctionnel,
- fibrillation auriculaire/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White,
- en association avec (voir rubrique 4.5) :
    - le dantrolène (en perfusion),

- l'ivabradine,
- le millepertuis,
- les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque.

Liées au trandolapril

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- 2ème et 3ème trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6),
- angio-œdème héréditaire ou idiopathique,
- sténose aortique ou mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ? 30 ml/mn).
- utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. TARKA ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

L'association de TARKA à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Communes aux deux constituants

La lecture de la pression artérielle dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique au TARKA LP doit toujours être réalisée avant la prochaine dose.

Altération de la fonction hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, la métabolisation du vérapamil est considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5.

Le trandolapril étant transformé en métabolite actif dans le foie, ce traitement nécessite des précautions particulières et une surveillance étroite.

Une adaptation posologique des deux principes actifs étant nécessaire, TARKA LP 240 mg/4 mg n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère.

TARKA LP 240 mg/4 mg est contre-indiqué en cas de cirrhose hépatique avec ascite (voir rubrique 4.3). Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite qui peut évoluer jusqu'à une nécrose fulminante hépatique et (parfois) à un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé.

Chez les patients recevant du vérapamil, des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen ont été rarement rapportées. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de doser les enzymes hépatiques.

En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement par TARKA LP 240 mg/4 mg doit être interrompu de manière définitive et les patients doivent recevoir un suivi médical.

Maladies affectant la transmission neuro-musculaire

TARKA LP 240 mg/4 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie dans laquelle la transmission neuro-musculaire est affectée (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton, dystrophie musculaire de Duchenne avancée).

Patient âgé

TARKA LP 240 mg/4 mg a été étudié chez un nombre limité de patients hypertendus âgés. Les données de pharmacocinétique montrent que la biodisponibilité de TARKA LP est supérieure chez les patients âgés par rapport aux sujets plus jeunes. Certains patients âgés peuvent présenter un effet antihypertenseur majoré. L'évaluation de la fonction rénale en début de traitement est recommandée.

Enfant et adolescent de moins de 18 ans

TARKA LP 240 mg/4 mg n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de patients (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Allaitement

L'allaitement est déconseillé durant le traitement par TARKA LP 240 mg/4 mg (voir rubrique 4.6).

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient 37,3 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 1,9% de l’apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l’OMS de 2 g de sodium par adulte. Il faut en tenir compte chez les patients qui suivent un régime hyposodé strict.

Associations déconseillées

L'utilisation de TARKA LP 240 mg/4 mg est déconseillée en cas de traitement concomitant par les bêta-bloquants, par l'esmolol en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche, le triazolam, la colchicine, le fingolimod, l’eribuline, la fidaxomicine, la quinidine, les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, le lithium et l'estramustine (voir rubrique 4.5).

Liées au vérapamil

Bloc auriculoventriculaire du premier degré

Celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration). Utiliser TARKA LP 240 mg/4 mg avec précaution.

Bradycardie

Utiliser TARKA LP 240 mg/4 mg avec précaution.

Liées au trandolapril

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc.)

Chez les patients hypertendus sans complication, une hypotension symptomatique peut être observée après la première administration ou après une augmentation de la dose.

Ce risque est élevé chez les patients ayant une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé, dialyse, déshydratation, diarrhées ou vomissements), en cas de sténose artérielle rénale, de diminution de la fonction ventriculaire

gauche, d’hypertension rénovasculaire, de cirrhose œdémato-ascitique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

En effet, le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone chez ces patients par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë.

Chez ces patients, la volémie et la déplétion sodique doivent être corrigées avant traitement et il est préférable d’initier le traitement en milieu hospitalier. Si une hypotension survient pendant la titration, le patient doit être mis en position couchée et si nécessaire, un remplissage volémique peut être effectué par une supplémentation orale de liquide ou par une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra généralement être poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie.

Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit être réalisée sous stricte surveillance médicale et de façon progressive et un ajustement posologique envisagé.

L'hypotension artérielle peut comporter un risque particulier chez les sujets ayant une insuffisance coronaire ou une insuffisance circulatoire cérébrale (par exemple, risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral).

En cas d'hypotension artérielle ou d'insuffisance rénale durant le traitement, une diminution de la posologie ou l'arrêt du trandolapril peut être nécessaire.

Hypertension rénovasculaire

Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les IEC peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein fonctionnellement unique sont traités avec des IEC. La perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement sera initié sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses puis avec une augmentation progressive de la posologie et un contrôle de la fonction rénale. Le traitement par diurétique étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale ainsi que la kaliémie doivent être surveillées pendant les premières semaines de traitement.

Insuffisance rénale (voir rubrique 4.3)

Certains patients hypertendus sans altération rénale préexistante ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque le trandolapril a été prescrit en même temps qu'un diurétique. Une protéinurie peut être observée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une sténose bilatérale des artères rénales ou sténose de l'artère sur rein unique, il y a un risque d'altération aiguë de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë). Si elle est diagnostiquée rapidement, cette altération de la fonction rénale est réversible après l'arrêt du traitement.

Surveillance de la fonction rénale

La fonction rénale des patients ayant une insuffisance rénale modérée doit être surveillée avant l'initiation du traitement puis au cours du traitement.

Transplantation rénale

Il n'existe pas de données relatives à l'administration de trandolapril chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. Un traitement par le trandolapril n'est donc pas recommandé.

Protéinurie

Une protéinurie peut être observée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale ou en cas d'administration de doses relativement élevées d'IEC.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë).

En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Angio-œdème (œdème de Quincke)

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, trandolapril inclus. Dans de tels cas, le trandolapril doit être arrêté immédiatement et le patient surveillé jusqu'à disparition de l'œdème.

Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) doit être administrée rapidement et les autres traitements appropriés doivent être appliqués. La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. Des précautions sont à prendre chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème idiopathique. TARKA LP 240 mg/4 mg est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC (voir rubrique 4.3).

Il a été rapporté une incidence plus élevée d'angio-œdème sous IEC dans la population noire par rapport aux autres races.

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angioedème . Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de trandolapril. Le traitement par trandolapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubrique 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

Angio-œdème intestinal

Un angio-œdème intestinal a été très rarement rapporté chez des patients traités par IEC. Ces patients ont présenté des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, il n'y avait pas d'angio-œdème de la face préalable et les taux de C-1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué par différents moyens incluant le scanner, l'échographie ou lors d'une intervention chirurgicale et les symptômes ont disparu après

l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel des patients sous IEC présentant des douleurs abdominales (voir rubrique 4.8).

Toux

Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des IEC. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile) chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association.

Kaliémie

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprime ou du cotrimoxazole (association triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est considérée comme appropriée, il est recommandé de surveiller la kaliémie régulièrement (voir rubrique 4.5).

Intervention chirurgicale

En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les IEC sont à l'origine d'une hypotension. Si une hypotension se produit, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée l'avant-veille de l'intervention chirurgicale, notamment pour les IEC à durée d'action longue comme le trandolapril.

Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

TARKA LP 240 mg/4 mg est contre-indiqué chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique (voir rubrique 4.3).

Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé

Le risque de neutropénie semble être dépendant du type d'IEC, de la dose et de l'état clinique du patient.

Des IEC ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés :

- à doses élevées,
- chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant.

La neutropénie est réversible après l'arrêt de l'IEC.

Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements. Toutefois, si un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être

administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré.

Le trandolapril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une maladie du collagène vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procaïnamide ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, particulièrement en cas d'insuffisance rénale pré-existante. Chez ces patients, un contrôle régulier des leucocytes et des protéines urinaires doit être réalisé.

Anémie

Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées. Cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des IEC. Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patient, en pratiquant un contrôle hématologique régulier.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères

Rarement, des patients recevant des IEC lors de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL

Rarement, des patients recevant des IEC lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par l'IEC (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

Comme avec les autres IEC, le trandolapril peut être moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients de race noire que chez les autres, en raison d'une prévalence plus élevée de faibles taux de rénine dans la population hypertendue de race noire.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Sujet ayant une athérosclérose connue

Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à faible posologie.

Ne pas interrompre brutalement un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'inhibiteur de l'enzyme de conversion sera ajouté dans un premier temps au bêta-bloquant.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions avec d’autres médicaments peuvent être le résultat d’une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou d’une association des deux. Dans le cas où les

effets sont associés à des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, une référence croisée à la rubrique concernée est inclus.

Liées à l'association :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Allopurinol, cytostatiques, immunosuppresseurs, corticoïdes ou procaïnamide

Une administration concomitante avec un IEC peut entraîner à une augmentation du risque de leucopénie (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

+ Anesthésiques

Augmentation des effets hypotenseurs de certains anesthésiques (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

+ Antihypertenseurs

Augmentation de l'effet hypotenseur de TARKA LP (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

+ Baclofène

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Myorelaxant

L'effet des relaxants musculaires (tels que les bloquants neuromusculaires) peut être accru.

+ Stupéfiants/Antipsychotiques

Hypotension orthostatique.

+ Tranquillisants/antidépresseurs

Comme avec tous les antihypertenseurs, les tranquillisants ou antidépresseurs contenant de l'imipramine peuvent augmenter le risque d'hypotension orthostatique lors de l'association avec TARKA LP (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

Associations à prendre en compte

+ Alcool

Augmentation de l'effet antihypertenseur de TARKA LP.

+ Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Comme avec tous les antihypertenseurs, les AINS (incluant l'acide acétylsalicylique à des doses plus importantes en tant que médicament anti-inflammatoire, par exemple pour le soulagement des douleurs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur du trandolapril. Le contrôle de la pression artérielle doit être renforcé lors de la prise concomitante d'AINS ou le traitement par AINS doit être arrêté chez un patient traité par trandolapril. De plus, il a été décrit que les AINS

et les IEC ont un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique, alors que la fonction rénale peut être diminuée. Ces effets sont en principe réversibles, et apparaissent en particulier chez des patients qui ont une fonction rénale altérée.

Chez les patients avec une insuffisance cardiaque, la prise d'AINS incluant l'acide acétylsalicylique, sauf si celui-ci est utilisé à doses faibles comme inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, en association avec des IEC doit être évitée. L'association d'acide acétylsalicylique avec le vérapamil peut modifier le profil de tolérance de l'acide acétylsalicylique (peut augmenter le risque de saignement).

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

Liées au vérapamil :

Médicaments antiarythmiques

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques.

L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidiniques, sotalol) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.

L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Médicaments bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques etc.

Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil

Les études *in vitro* sur le métabolisme montrent que le vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Le vérapamil est un inhibiteur connu des enzymes CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Des interactions cliniquement significatives ont été rapportées avec les inhibiteurs du CYP3A4, entraînant des augmentations des taux plasmatiques de vérapamil alors que les inducteurs du CYP3A4 ont entraîné une diminution des taux plasmatiques de vérapamil. Par conséquent, les patients doivent être surveillés en ce qui concerne les interactions médicamenteuses. L'administration concomitante de vérapamil et de médicaments métabolisés principalement par le CYP 3A4 ou substrats de la P-gp peut être associée avec une augmentation des concentrations de ces médicaments qui pourraient augmenter ou prolonger aussi bien leur effet thérapeutique que leurs effets indésirables. Exemples de ce type d'interactions :

- Le vérapamil peut augmenter les concentrations plasmatiques de : almotriptan, buspirone, carbamazépine, ciclosporine, digoxine, digitoxine, anticoagulants oraux directs (ex : dabigatran, rivaroxaban), doxorubicine, évérolimus, glyburide (glibenclamide), imipramine,

métoprolol, midazolam, prazosine, propranolol, quinidine, sirolimus, tacrolimus, térazosine et theophylline, ce qui peut augmenter le risque de toxicité de ces produits. Si nécessaire, des ajustements posologiques ou une surveillance renforcée des concentrations plasmatiques devront être mis en place.

- Le vérapamil peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'hmg-CoA reductase : une augmentation de l'exposition a été rapportée avec la simvastatine (métabolisée par le CYP3A4) lorsqu'elle était administrée avec le vérapamil. L'administration concomitante de vérapamil et de hautes doses de simvastatine augmente le risque de myopathie / rhabdomyolyse.

- Les concentrations de vérapamil peuvent être augmentées par : atorvastatine, cimétidine, clarithromycine, érythromycine et télithromycine.

- Les concentrations de vérapamil peuvent être diminuées par : phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, sulfinpyrazone et millepertuis.

Associations contre-indiquées

(voir rubrique 4.3)

+ Dantrolène (perfusion) (par mesure de prudence)

Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

+ Ivabradine

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et de ses effets indésirables, notamment cardiaques (inhibition de son métabolisme hépatique par le vérapamil), qui s'ajoutent aux effets bradycardisants de ces molécules.

+ Millepertuis

Réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique.

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire.

Associations déconseillées

(voir rubrique 4.4)

+ Bêta-bloquants par voie intraveineuse

L'association de vérapamil avec des bêta-bloquants peut provoquer une forte perturbation de la conduction auriculo-ventriculaire, qui peut entraîner une bradycardie sévère dans certains cas. Un effet cardiodépresseur important peut aussi se produire.

+ Autres bêta-bloquants (sauf esmolol)

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque. Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

+ Colchicine

Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.

La colchicine est un substrat du CYP3A et du transporteur glycoprotéine P (P-gp). Le vérapamil est connu pour inhiber le CYP3A et la P-gp. Lorsque le vérapamil et la colchicine sont administrés ensemble, l'inhibition de la P-gp et / ou du CYP3A par le vérapamil peut conduire à une exposition accrue à la colchicine.

+ Eribuline

Augmentation des concentrations plasmatiques d'éribuline.

+ Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque.

+ Fidaxomicine

Augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine.

+ Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Surveillance clinique et ECG continu pendant 24 heures suivant la première dose.

+ Lithium

Des cas d'augmentation ou de diminution des effets du lithium utilisé en association avec le vérapamil ont été rapportés. Surveillance fréquente de la lithémie (voir rubrique 4.4).

+ Quinidine

Risque de majoration importante des effets hémodynamiques du vérapamil, avec hypotension et bradycardie sévères (voir interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

+ Triazolam

Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Aliskiren

Augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.

Surveillance clinique.

+ Amiodarone

Risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez les personnes âgées.

Surveillance clinique et ECG.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Atorvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Autres anticoagulants oraux à action directe (AODs)

La biodisponibilité systémique des AODs, qui sont des substrats de la P-gp et/ou métabolisés par le CYP 3A4 devrait augmenter lorsque le vérapamil est co-administré. Des données suggèrent une possible augmentation du risque de saignement, particulièrement chez les patients ayant d'autres facteurs de risques. La dose d'AODs avec le vérapamil peut nécessiter d'être réduite (voir les adaptations posologiques dans les résumés des caractéristiques des produits des spécialités d'AODs).

+ Buspirone

Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire.

+ Ciclosporine

Augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt.

+ Dabigatran

L'administration concomitante de vérapamil et de dabigatran peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du dabigatran. Des précautions doivent être prises étant donné le risque de saignement. Lorsque le dabigatran étexilate (150 mg) a été co-administré avec le vérapamil par voie orale, la Cmax et l'ASC du dabigatran ont augmenté, mais l'importance de ce changement diffère en fonction du moment de l'administration et de la forme pharmaceutique du vérapamil. L'exposition au dabigatran a augmenté en cas d'administration concomitante de vérapamil 240 mg à libération prolongée (augmentation de la Cmax d'environ 90 % et de l'ASC d'environ 70 %).

Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le vérapamil est associé au dabigatran étexilate et particulièrement en cas de saignement, notamment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée.

+ Digoxine et digitoxine

Il a été rapporté qu'une utilisation concomitante de digoxine et de vérapamil a entraîné une augmentation de 50 à 75% des concentrations plasmatiques de digoxine, nécessitant une diminution des doses de digoxine et digitoxine. Il a également été montré que le vérapamil diminuait l'élimination rénale et extrarénale de la digitoxine de 27% et de 29% respectivement (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

Bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine.

Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt.

+ Dronédarone

Risque de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire, notamment chez le sujet âgé. Par ailleurs, légère augmentation des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme par le vérapamil. Débuter le traitement par le vérapamil aux posologies minimales recommandées, et ajuster les doses en fonction de l'ECG.

+ Erythromycine

Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine. Surveillance clinique et ECG ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.

+ Esmolol, si la fonction ventriculaire gauche est normale

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque.

Surveillance clinique et ECG.

+ Evérolimus

Augmentation des concentrations sanguines de l'évérolimus par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.

+ Médicaments dépresseurs cardiaques

L'utilisation simultanée de vérapamil et de dépresseurs cardiaques, à savoir de médicaments qui inhibent la génération et la conduction de l'impulsion au niveau cardiaque (par exemple, bêta-bloquants, antiarrythmiques, anesthésiques par voie inhalée) peut conduire à des effets additifs indésirables (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

+ Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol) ; certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide, fluphenazine, pipamperone, pipotiazine, zuclopenthixole), autre : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, mizolastine, moxifloxacine, méthadone, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Midazolam

Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le vérapamil.

+ Quinidine

Chez les patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique (obstructive), une hypotension et un œdème pulmonaire ont été rapportés dans un petit nombre de cas lors de l'utilisation concomitante de quinidine et de vérapamil par voie orale (voir Interactions pharmacocinétiques avec le vérapamil).

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Simvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Ne pas dépasser la posologie de 20 mg/j de simvastatine ou utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Sirolimus

Augmentation des concentrations sanguines du sirolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

+ Tacrolimus

Augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus (diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

+ Tamsulosine

Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la tamsulosine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt, le cas échéant.

Associations à prendre en compte

+ Clonidine, guanfacine

Troubles de l'automatisme (troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets négatifs sur la conduction).

+ Doxorubicine

Risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques.

+ Jus de pamplemousse

Augmentation des concentrations plasmatiques de vérapamil, avec risque de survenue d'effets indésirables.

+ Metformine

La co-administration de vérapamil avec de la metformine peut réduire l'efficacité de la metformine.

+ Pilocarpine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets).

+ Ticagrelor

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrelor par diminution de son métabolisme hépatique.

Liées au trandolapril

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments hyperkaliémiants

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Associations contre-indiquées

+ Aliskiren (chez le patient diabétique ou insuffisant rénal)

Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

+ Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-oedème (voir rubrique 4.4).

Associations déconseillées

+ Aliskiren

Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

+ Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par trandolapril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de trandolapril avec d'autres médicaments hyperkaliémiants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du trandolapril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

+ Estramustine

Rique de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).

+ Lithium

Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Antidiabétiques : insulines, sulfamides hypoglycémiants

L'utilisation des IEC peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline ou en sulfamides hypoglycémiants).

Renforcer l'autosurveillance glycémique et une adaptation posologique des antidiabétiques ou de TARKA LP peut être nécessaire, surtout au début du traitement car risque d’hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

+ Diurétiques hypokaliémiants

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l’augmentation de la posologie d’un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée pré-existante et/ou hypovolémie.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie.
- soit augmenter la volémie et la prise de sel avant le traitement.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'IEC, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémient associé. Surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC.

+ Eplérénone

Majoration du risque d’hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé. Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l’association.

+ Spironolactone

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC.

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque classes III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection inférieure à 35% et préalablement traitée par l'association IEC + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

Vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale préalables. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l’utilisation concomitante d’IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l’utilisation concomitante d’IEC avec de l’héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Associations à prendre en compte

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Dans les indications où cette association est possible, risque accru de dégradation de la fonction rénale, voire insuffisance rénale aiguë, et majoration de l'hyperkaliémie, ainsi que de l'hypotension et des syncopes.

+ Antiacides

Diminution de la biodisponibilité des IEC.

+ Gliptines

Majoration du risque de la survenue d'angio-oedèmes, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion.

+ Sels d'or

Avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction « nitritoïde » à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus).

+ Sympathomimétiques

Réduction de l'effet anti-hypertenseur des IEC ; les patients doivent être étroitement surveillés pour s'assurer que l'effet souhaité est bien obtenu.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Données liées au trandolapril :

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à un IEC à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Données liées au vérapamil :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant le premier

et le deuxième trimestre de la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vérapamil pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation du vérapamil au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier à ce jour. En conséquence, l'utilisation du vérapamil au cours du troisième trimestre de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

Le vérapamil peut inhiber les contractions s'il est utilisé à la fin de la grossesse. Une bradycardie fœtale et une hypotension ne peuvent être exclues compte-tenu des propriétés pharmacologiques.

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du trandolapril au cours de l'allaitement, le trandolapril est déconseillé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

L'allaitement est déconseillé lors de l'utilisation de TARKA LP (voir rubrique 4.4), le trandolapril et le vérapamil étant excrétés dans le lait maternel.

Le passage du vérapamil dans le lait maternel est faible. Cependant, compte-tenu des propriétés pharmacologiques du produit, l'allaitement est déconseillé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges ou de fatigue.

TARKA LP peut augmenter le taux d'alcoolémie et ralentir son élimination. Par conséquent, les effets de l'alcool peuvent être amplifiés.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance de TARKA LP 240 mg/4 mg a été évaluée et est conforme à celle attendue pour chacun des principes actifs ou chacune des classes médicamenteuses.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la toux, les céphalées, la constipation, les vertiges, les sensations de vertiges et les flushes.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous sont ceux rapportés par la notification spontanée ou observés au cours des études cliniques. Les effets indésirables sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : fréquents : ?1/100 et 1/10, peu fréquents : ?1/1000 et 1/100, rare : ?1/10 000 et 1/1000, très rares : 1/10 000 et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Classe Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations			Herpès	Bronchite	
Affections hématologiques et du système lymphatique				Pancytopénie, leucopénie, thrombocytopénie	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité			
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperlipidémie	Anorexie		
Affections psychiatriques				Agression, anxiété, dépression, nervosité	
Affections du système nerveux	Céphalée, sensation vertigineuse	Tremblements, somnolence	Syncope	Hémorragie cérébrale, perte de conscience, insomnie, trouble de l'équilibre, hyperesthésie, paresthésie, troubles du goût	Paralysie (tétraparésie)
Affections oculaires				Vision trouble / défauts visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige				
Affections cardiaques		Palpitations, bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré		Angine de poitrine, bradycardie, tachycardie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire complet	Asystolie
Affections vasculaires	Hypotension y compris hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), choc, bouffées de chaleur, bouffée congestive			Variation de la pression artérielle (voir rubrique 4.4)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux			Asthme, dyspnée, congestion sinusienne	
Affections gastro-intestinales	Constipation	Nausées, diarrhées, douleurs abdominales, troubles gastro-intestinaux		Vomissements, gorge sèche, bouche sèche, pancréatite	
Affections hépatobiliaires			Hyper-bilirubinémie	Hépatite, jaunisse, cholestase	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit, œdème du visage, hyperhidrose	Alopécie, troubles cutanés	Angioedème (voir rubrique 4.4), érythème polymorphe, dermatite, psoriasis, urticaire	Syndrome de Stevens-Johnson,
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire	
Affections du rein et des voies urinaires	Polyurie		Insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4)	
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction érectile, gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs thoraciques		Œdème, œdème périphérique, asthénie, fatigue	
Investigations	Test de la fonction hépatique anormal		Transaminases augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée, lactate déshydrogénase augmentée, lipase augmentée, potassium sanguin augmenté, immunoglobulines augmentées, gamma-glutamyltransférase augmentée	

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés avec TARKA LP 240 mg/4 mg ; cependant, ces effets sont généralement rapportés avec les IEC :

- Infections et infestations : rarement, sinusites et rhinites.

- Affections hématologiques et du système lymphatique : diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite et, des cas d’agranulocytose. Des cas d'anémies hémolytiques isolées ont été rapportés chez les patients présentant un déficit congénital en G6PD.

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie, habituellement transitoire.

- Affections psychiatriques : occasionnellement confusion et rarement, troubles du sommeil.

- Affections du système nerveux : rarement, troubles de l’équilibre et accident ischémique transitoire.

- Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes.

- Affections cardiaques/Affections vasculaires : des cas d'arythmies et d'infarctus du myocarde ont été rapportés avec les IEC associés à une hypotension.

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : rarement bronchospasme.

- Affections gastro-intestinales : angio-oedème intestinal et occasionnellement, dyspepsie. Des cas d'iléus et de glossite ont été rapportés.

- Affections hépatobiliaires : cas d'ictère cholestatique.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : occasionnellement, réactions d'hypersensibilité telles que syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermoïde toxique. Ces syndromes sont accompagnés de fièvre, myalgies, arthralgies, éosinophilie et/ou augmentation des anticorps antinucléaires.

- Investigations : l'augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie peut survenir notamment en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire. Ces augmentations sont, cependant, réversibles à l'arrêt du traitement.

Des cas d'hypotension symptomatique ou sévère sont survenus occasionnellement après initiation d'un traitement par IEC. Ces événements surviennent spécialement chez certaines populations à risque telles les patients avec une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés avec TARKA LP 240 mg/4 mg ; cependant, ces effets sont généralement rapportés avec les inhibiteurs des canaux calciques de type phénylalkylamine :

- Affections endocriniennes : des hyperprolactinémies ont été décrites.

- Affections du système nerveux : dans certains cas, il peut être observé des symptômes extrapyramidaux (maladie de Parkinson, choréo-athétose, dystonie). L'expérience a montré que ces symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement. Des cas isolés de myasthénie grave, de syndrome myasthénique (tel que le syndrome de Lambert-Eaton) et des cas de dystrophies musculaires de Duchenne avancés ont été rapportés.

- Affections gastro-intestinales : des cas extrêmement rares d'hyperplasie gingivale ont été rapportés lors de traitements à long terme. Ces cas sont réversibles à l'arrêt du traitement.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : des observations de syndrome de Stevens-Johnson et érythromélalgie ont été décrites. Des cas isolés de dermatites de type érythème ont été rapportés.

- Affections des organes de reproduction et du sein : des galactorrhées ont été décrits.

Une hypotension excessive chez des patients présentant un angor ou une pathologie cérébrovasculaire traités par vérapamil peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

Un cas unique de paralysie (tétraparésie) associé à une utilisation concomitante de vérapamil et de colchicine a été rapporté après commercialisation. Il peut être dû au passage de la colchicine à travers la barrière hémato-encéphalique en raison de l’inhibition du CYP3A4 et de la glycoprotéine P par le vérapamil. L’utilisation concomitante de vérapamil et de colchicine n’est pas recommandée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

La dose maximale administrée au cours des essais cliniques était 16 mg de trandolapril. Il n'y a pas eu de manifestation ou de symptôme d'intolérance.

En cas de surdosage avec TARKA LP, les signes et symptômes suivants liés au vérapamil peuvent survenir : hypotension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, asystole et action inotrope négative, et syndrome de détresse respiratoire aiguë. Certains surdosages ont été d'évolution fatale.

En cas de surdosage avec TARKA LP, les signes et symptômes suivants liés à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion peuvent survenir : hypotension sévère, choc, stupeur, bradycardie, déséquilibre électrolytique, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, sensations vertigineuses, anxiété et toux.

Traitement

Un lavage intestinal total doit être envisagé après l'administration d'une dose élevée (surdosage) de TARKA LP. Une absorption du vérapamil au niveau gastro-intestinal doit être évitée par un lavage gastrique, l'administration d'un adsorbant (charbon activé) et d'un laxatif.

En dehors des mesures générales pour lutter contre l'hypotension sévère (par exemple, choc) (maintien d'une volémie correcte par transfusion), un traitement de support inotrope à base de dopamine, dobutamine ou d'isoprénaline peut aussi être administré.

Lié au vérapamil :

Le traitement du surdosage en TARKA LP doit être un traitement de support. Le traitement d'un surdosage en chlorhydrate de vérapamil comprend l'administration parentérale de calcium, la stimulation béta-adrénergique et l'irrigation gastro-intestinale. En raison d'une possible absorption retardée du vérapamil à libération prolongée, les patients doivent être hospitalisés pour mise en observation pendant 48 heures. Le chlorhydrate de vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

Lié au trandolapril :

L'injection intraveineuse d'une solution saline constitue le traitement recommandé en cas de surdosage au trandolapril. Si une hypotension importante se produit, le patient doit être mis en position de choc (décubitus). Si disponible, un traitement par injection d'angiotensine II et/ou par administration intraveineuse de catécholamines peut également être envisagé.

Si l'ingestion est récente, il est nécessaire de prendre les mesures nécessaires pour éliminer le trandolapril (vomissement, lavage gastrique, administration d'adsorbants et de sulfate de sodium). On ne sait pas si le trandolapril (ou son métabolite actif, le trandolaprilate) peut être éliminé par hémodialyse. Un entraînement électro-systolique est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les concentrations des électrolytes et de la créatinine doivent être surveillés régulièrement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) ET INHIBITEURS CALCIQUES, code ATC : C09BB10, Trandolapril et inhibiteurs calciques

Mécanisme d’action et effets pharmacodynamiques

Liées au vérapamil

Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique, c'est-à-dire qu'il diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions.

Au niveau cardiaque :

- dépression de l'activité du nœud sinusal,
- ralentissement de la vitesse de conduction et allongement des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculo-ventriculaire proportionnels aux concentrations. Ces effets expliquent que le vérapamil soit le prototype des antiarythmiques de classe IV et qu'il soit efficace sur les troubles du rythme impliquant la jonction auriculoventriculaire,
- le vérapamil ne modifie ni la vitesse de conduction, ni les périodes réfractaires des oreillettes du système His-Purkinje, des ventricules, des voies accessoires,
- le vérapamil déprime la contractilité du myocarde (effet inotrope négatif).

Au niveau artériel :

- le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles.
  L'abaissement des résistances s'observe dans tous les territoires et entraîne une baisse de la pression artérielle.

La bradycardie (habituellement modérée), la dépression de la contractilité, la diminution de la post-charge concourent à une diminution du travail cardiaque et donc à une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde. La vasodilatation coronaire entraîne une augmentation du débit coronaire sans effet de vol.

- le débit sanguin rénal est augmenté,
- chez la plupart des malades, l'effet dépresseur myocardique est contrebalancé par la diminution de la post-charge et par la mise en jeu réflexe du système sympathique, comme en témoigne l'absence de diminution de l'index cardiaque. Cependant, chez les sujets à fonction cardiaque altérée, une détérioration de la fonction ventriculaire peut se produire en cas de prise de bêta-bloquants ou d'autres médicaments dépresseurs cardiaques.

Liées au trandolapril

Le trandolapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,

- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,

- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du trandolapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

Le trandolapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le trandolaprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

Le trandolapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en decubitus et en orthostatisme.

L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 1ère heure et se maintient au moins pendant 24 heures, sans modification du rythme circadien de la pression artérielle.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80%.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 3 semaines à 1 mois de traitement et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle

Double blocage du système rénine-angiotensine-Aldostérone (SRAA) :

L’utilisation de l’association d’un inhibiteur de l’enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L’étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d’un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L’étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n’ont pas mis en évidence d’effet bénéfique significatif sur l’évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu’il a été observé une augmentation du risque d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale aiguë et/ou d’hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L’étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d’évaluer le bénéfice de l’ajout d’aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d’un diabète de type 2 et d’une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d’une augmentation du risque d’événements indésirables. Les décès d’origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et

certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Efficacité clinique et sécurité

Liées à l'association

L'activité synergique qui a été observée avec les deux produits est due à leurs effets pharmacodynamiques complémentaires. Au cours des essais cliniques, l'effet antihypertenseur de l'association s'est montré supérieur à celui de chacun de ses composants utilisé seul. Dans les essais à long terme, la tolérance de l'association s'est révélée aussi satisfaisante que celle de chacun des composants utilisés seul. TARKA LP 240 mg/4 mg a eu un effet neutre sur le profil métabolique.

Etudes additionnelles chez les patients hypertendus :

Effets observés chez les patients hypertendus atteints de maladie coronaire :

Dans une étude randomisée, ouverte, dont l'évaluation des critères principaux a été réalisée en aveugle, la INternational VErapamil SR/trandolapril STudy (INVEST), les résultats sur la mortalité et la morbidité d'un traitement à base de vérapamil LP par rapport à un traitement par aténolol ont été évalués chez 22 576 patients âgés de 50 ans ou plus ayant une hypertension artérielle et une maladie coronarienne. Les sujets des deux groupes pouvaient être recevoir la dose maximum tolérée et/ou un médicament antihypertenseur autre que ceux étudiés. Le trandolapril était recommandé pour tous les patients atteints d'insuffisance rénale, de diabète ou d'insuffisance cardiaque quel que soit le groupe de traitement. Le suivi moyen était de 2,7 ans. Le traitement à base de vérapamil était équivalent à celui à base d'aténolol dans la prévention de la mortalité toutes causes confondues, de l'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez les patients souffrant d'hypertension et de maladie coronarienne. Le contrôle de la pression artérielle sur deux ans était similaire entre les groupes. Plus de 80% des patients ont nécessité deux médicaments ou plus pour atteindre les objectifs de pression artérielle cible. Le trandolapril a été utilisé dans le groupe vérapamil chez 63% des patients et chez 52% des patients traités par aténolol.

Plus de 70% de la population totale INVEST a atteint une pression artérielle cible 140/90 mm Hg. Les patients à haut risque tels que les personnes atteintes de diabète ou de maladie rénale, devaient avoir une pression artérielle inférieure pour être considérée comme contrôlée. Dans l'ensemble, les évènements indésirables rapportés étaient minimes et similaires en fréquence entre les stratégies de traitement. Chez les sujets non diabétiques au début de l'étude, le diagnostic d'apparition de diabète était moins fréquent dans le groupe vérapamil LP par rapport au groupe aténolol (7,0% vs 8,2%, risque relatif 0,85, p 0,01).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Liées au vérapamil

Le chlorhydrate de vérapamil est un mélange racémique constitué de l'énantiomère-R et de l'énantiomère-S en proportions égales. La métabolisation du vérapamil est importante. Le norvérapamil est un des 12 métabolites identifiés dans les urines, il a une activité pharmacologique équivalente à 10 à 20% de celle du vérapamil et représente 6% du médicament éliminé. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de norvérapamil et de vérapamil sont similaires. L'état d'équilibre après administration répétée en une prise est atteint après trois à quatre jours.

Absorption

Plus de 90% du vérapamil est rapidement absorbé à partir de l'intestin grêle après administration orale. La disponibilité systémique moyenne du vérapamil sous forme inchangée après une dose unique est de 22%, en raison d'un métabolisme de premier passage hépatique important. La

biodisponibilité moyenne est après administration répétée peut être augmentée à 30%.

Les concentrations plasmatiques maximales de vérapamil sont atteintes en 4 à 15 heures. Le pic de concentration plasmatique de norvérapamil est atteint en 5 à 15 heures environ après administration. La présence de nourriture n'a pas d'effet sur la biodisponibilité du vérapamil.

Distribution

Le vérapamil est largement distribué dans les tissus. Le volume de distribution est compris entre 1,8 et 6,8 l/kg chez les sujets sains. La liaison du vérapamil aux protéines plasmatiques est de 90%.

Biotransformation

La métabolisation du vérapamil est importante. In vitro, les études concernant le métabolisme indiquent que le vérapamil est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C18. Chez l'homme sain, le chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale subit une importante métabolisation dans le foie, avec 12 métabolites identifiés, la plupart seulement à l'état de traces. Les principaux métabolites identifiés sont divers dérivés du vérapamil N et O désalkylés. Parmi ces métabolites, seul le norvérapamil a un effet pharmacologique visible (environ 20% de celui de la molécule mère) qui a été observé dans une étude chez le chien.

Elimination

Après administration répétée, la demi-vie d'élimination moyenne est de 8 heures. Environ 50% de la dose administrée est éliminée par le rein en 24 heures, 70% en 5 jours. Jusqu'à 16% de la dose est éliminée dans les fèces. Environ 3 à 4% de la dose éliminée par voie rénale l'est sous forme inchangée. La clairance totale du vérapamil est presque aussi élevée que le débit sanguin hépatique, environ 1 l/h/kg (intervalle : 0,7 à 1,3 l/h/kg).

Populations particulières

Population pédiatrique

Il existe peu d'information concernant la pharmacocinétique dans la population pédiatrique. Après administration intraveineuse, le demi-vie moyenne du vérapamil était de 9,17 heures et la clairance moyenne de 30l/h alors qu'elle est d'environ 70l/h chez un adulte de 70kg. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après administration orale semblent être un peu plus faibles dans la population pédiatrique que celles observées chez l'adulte.

Sujets âgés

Le vieillissement peut affecter la pharmacocinétique du vérapamil administrés à des patients hypertendus. La demi-vie d'élimination peut être prolongée chez les personnes âgées. L'effet antihypertenseur du vérapamil n'est pas lié à l'âge.

Insuffisance rénale

Comme observé dans des études comparatives chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et chez des sujets avec une fonction rénale normale, l'altération de la fonction rénale n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du vérapamil. Le vérapamil et le norvérapamil ne sont pas éliminés par hémodialyse.

Insuffisance hépatique

En cas d'atteinte hépatique, la métabolisation du vérapamil est considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée.

Liées au trandolapril

Le trandolapril est une prodrogue qui est hydrolysée en métabolite diacide actif, le trandolaprilate. Après administration répétée de trandolapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre pour le trandolaprilate est atteint en 4 jours en moyenne, chez l'hypertendu ou chez l'insuffisant cardiaque.

Absorption

Par voie orale, le trandolapril est rapidement absorbé.

La quantité absorbée représente 40 à 60 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments.

La biodisponibilité absolue du trandolaprilate après une dose de trandolapril est d'environ 13 %.

La quantité de trandolaprilate formée n'est pas modifiée par la prise d'aliments. Le pic de concentration plasmatique du trandolaprilate est atteint en 3 à 8 heures.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 80 %.

Il se fixe avec une forte affinité et de façon saturable sur l'enzyme de conversion.

La majeure partie du trandolaprilate circulant est, par ailleurs, fixée à l'albumine de façon non saturable.

Métabolisme

Le trandolapril est hydrolysé par des estérases en métabolite diacide actif, le trandolaprilate.

Elimination

Chez le volontaire sain, le trandolapril disparaît rapidement du plasma avec une demi-vie moyenne de moins d'une heure. Après administration répétée de trandolapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre pour le trandolaprilate est atteint en 4 jours en moyenne, chez l'hypertendu ou chez l'insuffisant cardiaque. La demi-vie effective d'accumulation du trandolaprilate est comprise entre 15 et 23 heures.

Le trandolaprilate éliminé dans les urines sous forme inchangée représente 9 à 14 % de la dose administrée.

La clairance rénale du trandolaprilate varie de 0,15 à 4 litres par heure, en fonction de la dose.

Après administration orale de produit marqué chez l'homme, 33% de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 66% dans les fèces.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez l'insuffisant rénal, la clairance rénale du trandolaprilate est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Les concentrations plasmatiques de trandolaprilate sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min.

Insuffisance hépatique

En cas de cirrhose hépatique, les concentrations plasmatiques de trandolapril sont 10 fois supérieures à celles obtenues chez le volontaire sain. Les concentrations plasmatiques et l'élimination rénale du trandolaprilate sont également majorées chez le patient cirrhotique, quoiqu'à un degré moindre.

Liées à l'association

Les études qui ont été effectuées chez le volontaire sain, n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le vérapamil et le trandolapril.

La biodisponibilité de TARKA LP 240 mg/4 mg est supérieure chez les patients âgés que chez les sujets plus jeunes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets de toxicité systémique ont été observés chez l'animal, mais à des expositions suffisamment en excès par rapport à l'exposition maximale chez l'homme pour pouvoir considérer comme négligeable le risque en clinique.

Les essais de génotoxicité n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme.

Des études chez l'animal ont montré que les IEC ont tendance à avoir un effet délétère sur le développement fœtal tardif, pouvant entraîner un décès du fœtus et des anomalies congénitales, notamment du crâne. Une fœtotoxicité, un retard de croissance intra-utérine et une persistance du canal artériel ont également été rapportés. Ces anomalies sont probablement dues en partie à l'activité pharmacologique de ces principes actifs et pourraient être liées à l'oligoamnios induit par les IEC. Ces anomalies doivent également être en partie dues à l'ischémie résultant de l'hypotension maternelle et aux diminutions du débit sanguin fœto-placentaire et de l'apport en oxygène et en nutriments du fœtus.

Il n'a pas été mis en évidence de potentiel tumorigène soit avec le trandolapril, soit avec le vérapamil.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Granulés de vérapamil :

Cellulose microcristalline, alginate de sodium, povidone K 30, stéarate de magnésium.

Granulés de trandolapril :

Amidon de maïs, povidone K 25, fumarate de stéaryle sodique, lactose monohydraté, hypromellose.

Pelliculage :

Hypromellose, hydroxypropylcellulose, macrogol 400, macrogol 6000, docusate de sodium, talc, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

VIATRIS MEDICAL
1 BIS PLACE DE LA DEFENSE – TOUR TRINITY
92400 COURBEVOIE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 393 167 3 4 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 393 169 6 3 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 393 170 4 5 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 393 171 0 6 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I