

MONOGRAPHIE

Pr **TARKA**^{MD}

Comprimés à libération prolongée de trandolapril/chlorhydrate de vérapamil
2 mg/240 mg et 4 mg/240 mg

Antihypertenseur

BGP Pharma ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de préparation :
le 7 janvier 2015

Date de la dernière révision :
le 13 juin 2017

Date de révision :
le 13 février 2018

N° de contrôle : 211228

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	35
SURDOSAGE.....	38
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	40
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	44
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	44
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	46
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	46
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	48
TOXICOLOGIE	49
RÉFÉRENCES	57
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	58
PrTARKA ^{MD}	58

PrTARKA^{MD}

Comprimés à libération prolongée de trandolapril/chlorhydrate de vérapamil

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée 2 mg/240 mg et 4 mg/240 mg	silice colloïdale anhydre, docusate sodique, oxyde ferrique, oxyde ferreux/ferrique, oxyde ferrique hydraté, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, macrogol 400, macrogol 6000, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, eau purifiée, alginate de sodium, stéaryl fumarate de sodium, amidon, talc, dioxyde de titane

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TARKA^{MD} (trandolapril/chlorhydrate de vérapamil) est indiqué :

- dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée chez les patients auxquels l'association thérapeutique convient.

On doit adapter la dose de chacun des deux médicaments au patient. Si une association fixe correspond aux doses nécessaires, l'utilisation de TARKA^{MD} peut se révéler plus pratique dans la prise en charge des patients. Si, pendant le traitement d'entretien, un ajustement posologique se révèle nécessaire, il est conseillé d'utiliser les médicaments séparément.

Le trandolapril et le vérapamil à libération prolongée doivent normalement être utilisés chez les patients pour qui le traitement avec un diurétique ou un bêtabloquant s'est révélé inefficace ou a entraîné des effets indésirables inacceptables. On peut les essayer comme agents thérapeutiques initiaux chez les patients pour lesquels les diurétiques et (ou) les bêtabloquants sont contre-indiqués ou chez ceux présentant des problèmes médicaux en présence desquels ces médicaments entraînent fréquemment des effets indésirables graves.

TARKA^{MD} n'est pas indiqué comme traitement initial. Les patients chez qui l'on instaure de façon simultanée un traitement par le trandolapril et le vérapamil à libération prolongée peuvent présenter une hypotension symptomatique. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil cardiovasculaire**, **Hypotension**.)

On doit tenir compte des risques d'œdème de Quincke (angio-œdème) quand on utilise le trandolapril. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système immunitaire**, **Œdème de Quincke [angio-œdème]**.)

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans) :

Dans des études comparatives avec placebo où 23 % des patients sous TARKA^{MD} étaient âgés de 65 ans et plus et où 2,4 % des patients étaient âgés de 75 ans et plus, aucune différence concernant l'efficacité ou l'innocuité du médicament n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes. Cependant, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de TARKA^{MD} n'ont pas été établies chez l'enfant et, par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé dans ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à l'un de ces deux médicaments ou à tout ingrédient qui entre dans leur composition ou leur emballage. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Infarctus du myocarde compliqué (patients atteints d'insuffisance ventriculaire se manifestant par une congestion pulmonaire).
- Dysfonctionnement grave du ventricule gauche. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil cardiovasculaire**, **Insuffisance cardiaque**.)
- Hypotension (tension systolique inférieure à 90 mm Hg) ou choc cardiogène.
- Bloc auriculoventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré.
- Maladie du sinus.
- Bradycardie marquée.
- Flutter ou fibrillation auriculaire en présence d'une voie accessoire (p. ex., syndromes de Wolff-Parkinson-White et de Lown-Ganong-Levine). Ces patients courent des risques d'arythmie ventriculaire, notamment de fibrillation ventriculaire et de torsades de pointes, s'ils prennent du chlorhydrate de vérapamil. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil cardiovasculaire**, **Voie accessoire [syndromes de Wolff-Parkinson-White ou de Lown-Ganong-Levine]**.)
- Œdème de Quincke (angio-œdème) héréditaire/idiopathique ou antécédents d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

- Association avec du sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke (angio-œdème). (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Œdème de Quincke [angio-œdème]** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).
- Association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou des médicaments contenant de l'aliskirène chez des patients ayant :
 - du diabète sucré (de type 1 ou de type 2);
 - une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73m²);
 - une hyperkaliémie (> 5 mmol/L); ou
 - une insuffisance cardiaque congestive associée à une hypotension.
 (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone [SRAA]**; **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins, Insuffisance rénale**; **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension**; et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 3.**)
- Patientes qui sont enceintes ou qui prévoient le devenir ou patientes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception appropriée. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**.)
(see MAVIK NC Dossier ID e135957; Control No. 207819; Sequence 0004 Comments and Responses, pg. 1-3 of 10)
- Allaitement. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**.)
- Emploi chez les enfants et les adolescents (<18 ans).
- Emploi concomitant d'antagonistes des récepteurs β-adrénergiques à administration intraveineuse (exception : unité des soins intensifs).
- Emploi concomitant d'ivabradine.
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
- Dialyse.
- Cirrhose avec ascite.
- Patients ayant des épisodes d'hypotension ou d'instabilité hémodynamique.
- Patients atteints d'une sténose bilatérale de l'artère rénale avec anomalies hémodynamiques importantes ou d'une sténose grave de l'artère rénale en cas de rein unique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins**).

(see MAVIK NC Dossier ID e135957; Control No. 207819; Sequence 0004 Comments and Responses, pg. 3 of 10)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- Les inhibiteurs de l'ECA, lorsqu'ils sont employés pendant la grossesse, peuvent causer des lésions au fœtus, voire même entraîner sa mort. Quand une grossesse est constatée, ou si une patiente envisage de devenir enceinte, on doit arrêter le plus tôt possible le traitement par TARKA^{MD}. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes.**)

Appareil cardiovasculaire

Hypotension

Chez certains patients recevant déjà un traitement par les diurétiques, particulièrement si ce traitement a été instauré récemment, la baisse de tension artérielle obtenue au début du traitement par le trandolapril peut être excessive.

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs de l'ECA et le chlorhydrate de vérapamil peut entraîner l'hypotension. Dans des études comparatives, on a observé une hypotension chez 0,6 % des sujets atteints d'hypertension non compliquée et recevant TARKA^{MD} (trandolapril/chlorhydrate de vérapamil). Des étourdissements ont été observés plus fréquemment qu'avec un placebo. (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament.**) Chez les patients souffrant d'angine de poitrine ou d'arythmies et prenant des antihypertenseurs, il faut tenir compte de l'effet antihypertenseur supplémentaire de TARKA^{MD}.

Des symptômes de léthargie et de faiblesse avec lipothymie indiquant une hypotension ont été signalés après la prise de doses uniques de chlorhydrate de vérapamil par voie orale, même après plusieurs mois de traitement. Il peut être nécessaire de réduire la dose chez certains patients.

Une hypotension symptomatique est apparue après l'administration de trandolapril, habituellement après la première ou la deuxième dose ou après l'augmentation de la dose. Cette réaction est plus probable chez les patients qui présentent une déplétion volumique par suite d'un traitement diurétique, d'un régime hyposodé, de dialyse, de diarrhée ou de vomissements. Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire, une chute tensionnelle excessive peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident cérébrovasculaire. En raison du risque de chute tensionnelle chez ces patients, on doit instaurer le traitement par le trandolapril sous surveillance médicale étroite. On les suivra attentivement pendant les premières semaines du traitement et chaque fois qu'on augmente la dose de trandolapril. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave, avec ou sans insuffisance rénale, le traitement par un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une hypotension excessive et a été associé à une oligurie et (ou) à une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et (ou) à la mort.

En cas d'hypotension, on doit placer le patient en décubitus et, au besoin, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive passagère n'est pas une contre-indication à l'administration ultérieure du médicament que le patient peut habituellement reprendre

sans difficulté une fois que la tension artérielle a augmenté par suite de l'augmentation de la volémie. On doit toutefois penser à réduire la dose et (ou) arrêter l'administration si les symptômes persistent.

Insuffisance cardiaque

En raison de son effet inotrope négatif, on ne doit pas utiliser le chlorhydrate de vérapamil chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive mal compensée.

En raison du vérapamil contenu dans TARKA^{MD}, les patients atteints d'insuffisance cardiaque ayant une fraction d'éjection supérieure à 40 % doivent être traités par des doses adéquates de digoxine et (ou) de diurétiques avant de commencer le traitement par TARKA^{MD}.

En cas d'administration concomitante de TARKA^{MD} et de digoxine, il faut réduire la dose de digoxine. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2.**) L'utilisation du chlorhydrate de vérapamil dans le traitement de l'hypertension n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique.

Étant un inhibiteur de l'ECA, le trandolapril peut entraîner une hypotension excessive chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension.**)

Trouble de la conduction

Le chlorhydrate de vérapamil influe sur les nœuds auriculoventriculaire (AV) et sino-auriculaire (SA) et ralentit la conduction dans le nœud AV.

En raison du chlorhydrate de vérapamil qu'il contient, TARKA^{MD} doit être administré avec prudence chez les patients présentant un bloc AV du premier degré.

Le chlorhydrate de vérapamil entraîne le freinage, proportionnel à la dose, du nœud SA et, dans de rares cas, peut entraîner un bloc AV du deuxième ou du troisième degré, une bradycardie et, dans des cas extrêmes, une asystolie. On peut observer une bradycardie sinusale chez certains patients, spécialement chez ceux qui sont atteints de la maladie du sinus (maladie du nœud SA), problème que l'on observe plus fréquemment chez les personnes âgées. (Voir **CONTRE-INDICATIONS.**)

Chez les patients ne souffrant pas de la maladie du sinus, l'asystolie est généralement de courte durée (quelques secondes ou moins), avec rétablissement spontané du rythme nodal AV ou du rythme sinusal normal. Si ce rétablissement ne se produit pas rapidement, on doit instaurer sans tarder le traitement qui s'impose. (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **SURDOSAGE, Surdosage par le chlorhydrate de vérapamil.**)

Bradycardie

Dans les études comparatives, l'incidence totale de bradycardie (fréquence ventriculaire inférieure à 50 battements/min) avec le chlorhydrate de vérapamil a été de 1,4 %.

Voie accessoire (syndromes de Wolff-Parkinson-White ou de Lown-Ganong-Levine)

Le chlorhydrate de vérapamil peut entraîner une accélération significative de la réponse ventriculaire pendant une fibrillation ou un flutter auriculaire en présence du syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) ou du syndrome de Lown-Ganong-Levine (L-G-L). L'utilisation du médicament chez ces patients est donc contre-indiquée. (Voir **CONTRE-INDICATIONS**.)

Utilisation concomitante d'antiarythmiques ou de bêtabloquants

L'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'antiarythmiques ou de bêtabloquants peut causer une potentialisation mutuelle des effets cardiovasculaires (bloc AV de degré plus élevé, baisse de la fréquence cardiaque de degré plus élevé, déclenchement d'une insuffisance cardiaque et hypotension potentialisée). On a observé une bradycardie asymptomatique (< 36 battements/min) associée à l'instabilité du stimulateur auriculaire chez un patient recevant de façon concomitante des gouttes ophtalmiques de timolol (bêtabloquant) et du chlorhydrate de vérapamil par voie orale. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2**.)

De façon générale, on ne doit pas administrer de chlorhydrate de vérapamil oral aux patients recevant des bêtabloquants, étant donné que les effets dépresseurs des deux agents sur la contractilité du myocarde, la fréquence cardiaque et la conduction AV peuvent s'additionner. Toutefois, dans des cas exceptionnels, un médecin peut instaurer un tel traitement progressivement et sous surveillance étroite, s'il juge que ces agents sont essentiels au traitement de patients atteints d'angine de poitrine et d'arythmie. Si on adopte cette association médicamenteuse, on surveillera étroitement les signes vitaux et l'état clinique du patient et on évaluera de façon périodique la nécessité de poursuivre ce traitement.

Le chlorhydrate de vérapamil ne protège nullement contre les dangers d'un arrêt brusque du traitement avec un bêtabloquant. Dans ce cas, on devra procéder au sevrage en réduisant de façon progressive la dose du bêtabloquant. On peut alors instaurer le chlorhydrate de vérapamil à la dose habituelle.

Emploi concomitant d'ivabradine

L'emploi concomitant avec l'ivabradine est contre-indiqué en raison de l'effet réducteur sur le rythme cardiaque du vérapamil qui s'additionne à celui de l'ivabradine.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (« statines »)

L'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peut nécessiter des ajustements posologiques. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2**.)

Cardiomyopathie hypertrophique

On a observé toute une variété d'effets indésirables graves dans un groupe de 120 patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique (la plupart d'entre eux réfractaires ou intolérants au propranolol) et traités avec du chlorhydrate de vérapamil à des doses pouvant atteindre 720 mg/jour. Trois patients sont décédés d'œdème pulmonaire; tous présentaient une obstruction grave à l'éjection du ventricule gauche et des antécédents de dysfonctionnement du ventricule gauche. Huit autres patients ont présenté un œdème pulmonaire et (ou) une hypotension grave; une pression capillaire pulmonaire anormalement élevée (plus de 20 mm Hg) et une obstruction marquée à l'éjection du ventricule gauche ont été notées

chez la plupart de ces patients. La bradycardie sinusale a été notée chez 11 % des patients, un bloc AV du deuxième degré chez 4 % et un arrêt sinusal chez 2 %. On doit reconnaître toutefois que ce groupe de patients souffrait d'une maladie grave associée à un taux de mortalité élevé. La plupart des effets indésirables ont bien répondu à la réduction de la dose. Dans certains cas toutefois, il a fallu arrêter le traitement par le chlorhydrate de vérapamil.

Sténose de l'aorte / Obstruction à l'éjection du ventricule gauche

TARKA^{MD} ne doit pas être administré chez les patients présentant une sténose de l'aorte ou une obstruction à l'éjection du ventricule gauche.

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

Des données montrent que l'administration simultanée d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme le trandolapril contenu dans TARKA^{MD}, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) et d'aliskirène fait augmenter le risque d'hypotension, de syncope, d'accident cérébrovasculaire, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou 2); d'une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²), d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L) et (ou) d'insuffisance cardiaque congestive associée à une hypotension. Par conséquent, l'emploi de TARKA^{MD} en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients. (Voir **CONTRE-INDICATIONS.**)
(see MAVIK NC Dossier ID e135957; Control No. 207819; Sequence 0005 Comments and Responses, pg. 1 of 1)

En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le trandolapril contenu dans TARKA^{MD}, avec d'autres agents inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), tels que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) et les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandé chez quelque patient que ce soit, étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Si le recours à une double inhibition est absolument nécessaire, elle ne doit être administrée que sous la surveillance d'un spécialiste, et la fonction rénale, les électrolytes et la tension artérielle doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et fréquente. L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'ARA chez les patients atteints de néphropathie diabétique est contre-indiquée. (Voir **CONTRE-INDICATIONS.**)

Pour obtenir des renseignements additionnels, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Tableau 3.**

Oreille/nez/gorge

Comme avec les autres inhibiteurs de l'ECA, on a signalé une toux sèche et persistante, qui ne disparaît habituellement qu'à l'arrêt du traitement ou après une diminution de la dose de trandolapril. On doit donc tenir compte de cette possibilité dans le diagnostic différentiel de la toux.

Systeme hématopoïétique

Neutropénie/Agranulocytose

L'agranulocytose et l'aplasie médullaire ont été liées aux inhibiteurs de l'ECA. Le risque de neutropénie semble être lié à la dose et au type d'inhibiteur de l'ECA et dépendre de l'état clinique du patient. L'expérience actuelle de l'utilisation du trandolapril indique que leur incidence est rare. Il faut songer à effectuer la surveillance périodique du nombre de globules blancs et de la protéinurie, spécialement chez les patients qui présentent une collagénose vasculaire (p. ex., lupus érythémateux et sclérodermie), particulièrement si elle est associée à une insuffisance rénale et au traitement concomitant, surtout par les corticostéroïdes et les antimétabolites. Ces effets sont réversibles après l'arrêt du traitement par un inhibiteur de l'ECA.

Foie/voies biliaires/pancréas

Augmentation des enzymes hépatiques/Insuffisance hépatique

On a signalé des augmentations des transaminases, avec ou sans augmentation concomitante de la phosphatase alcaline et de la bilirubine. Plusieurs cas d'atteinte hépatocellulaire liée au chlorhydrate de vérapamil ont été confirmés par réexposition au médicament. On a signalé des symptômes cliniques de malaise, de fièvre et (ou) de douleur dans le quadrant supéro-droit de l'abdomen, ainsi que des augmentations des SGOT, des SGPT et de la phosphatase alcaline. Il est donc prudent de surveiller de façon périodique la fonction hépatique chez les patients qui reçoivent TARKA^{MD}.

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA ont été associés à un syndrome de jaunisse cholestatique, à une nécrose hépatique fulminante et à la mort. On ne comprend pas le mécanisme de ce syndrome.

Les patients qui reçoivent TARKA^{MD} et qui présentent une jaunisse doivent arrêter le traitement, et on doit assurer le suivi médical qui s'impose.

Des anomalies hépatiques (augmentation des taux des SGOT, des taux des SGPT, des enzymes hépatiques et anomalie de la fonction hépatique) associées à l'emploi de TARKA^{MD} ont été signalées chez seulement 1,2 % des patients pendant les études cliniques sur TARKA^{MD}.

Emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les insuffisants hépatiques, la demi-vie d'élimination du chlorhydrate de vérapamil est quatre fois plus longue et les concentrations plasmatiques de trandolapril et, à un degré moindre, de son principal métabolite actif, le trandolaprilat, se trouvent augmentées. (Voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**.) On doit donc prescrire à ces patients une dose de TARKA^{MD} plus faible que la dose recommandée. TARKA^{MD} ne doit pas être administré en présence d'insuffisance hépatique grave. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Monothérapie avec le chlorhydrate de vérapamil, Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale et Posologie recommandée et ajustement posologique, Monothérapie avec le trandolapril, Insuffisance hépatique**.)

TARKA^{MD} doit être utilisé avec prudence chez ces patients, qui doivent être surveillés de près pour détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet pharmacologique excessif pendant le traitement.

Chez les patients atteints de cirrhose alcoolique légère ou modérée, la concentration plasmatique du trandolapril et du trandolaprilat est environ 9 et 2 fois plus élevée, respectivement, que chez les patients normaux. TARKA^{MD} est contre-indiqué chez les patients atteints de cirrhose avec ascite. (Voir **CONTRE-INDICATIONS.**)

Système immunitaire

Œdème de Quincke (angio-œdème)

On a signalé l'apparition d'un œdème de Quincke (angio-œdème) chez des patients qui prenaient des inhibiteurs de l'ECA, y compris le trandolapril. L'œdème de Quincke associé à une atteinte laryngée peut être fatal. En présence d'un stridor laryngé ou d'un œdème du visage, de la langue ou de la glotte, on doit interrompre immédiatement l'administration du trandolapril, assurer au patient les soins médicaux pertinents et le maintenir sous surveillance étroite jusqu'à la disparition de l'œdème. Quand l'enflure est limitée au visage et aux lèvres, elle disparaît en général sans traitement. Quand elle atteint la langue, la glotte ou le larynx et risque d'obstruer les voies respiratoires, on doit administrer sans tarder le traitement qui s'impose (y compris, entre autres, l'injection par voie sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL de solution d'épinéphrine à 1:1000). (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament peu fréquents durant les études cliniques [≤ 1 %].**)

Les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke non lié au traitement par des inhibiteurs de l'ECA peuvent courir un risque plus élevé d'œdème de Quincke quand ils reçoivent un médicament de cette classe. (Voir **CONTRE-INDICATIONS.**)

On a signalé que l'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA est plus élevée chez les sujets de race noire que chez ceux des autres races.

Le risque d'œdème de Quincke (angio-œdème) peut être plus élevé chez les patients traités en concomitance par un inhibiteur de la mTOR (p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (EPN). Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on instaure un traitement par inhibiteur de l'ECA chez des patients prenant déjà un inhibiteur de la mTOR ou de l'EPN, et réciproquement. Voir (**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Interactions attribuables au composant trandolapril.**)

(see MAVIK NC Dossier ID e135957; Control No. 207819; Sequence 0004 Comments and Responses, pg. 3 of 10)

Comme pour toute préparation contenant un inhibiteur de l'ECA, l'emploi concomitant de TARKA^{MD} avec un médicament contenant l'association sacubitril/valsartan est contre-indiqué, en raison du risque accru d'œdème de Quincke (angio-œdème).

Un angio-œdème intestinal a également été signalé chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. On devrait tenir compte de cet effet chez les patients prenant du trandolapril qui présentent des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas, il n'y avait pas d'antécédents d'angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème a été diagnostiqué notamment par échographie ou tomographie abdominales ou lors d'une intervention chirurgicale, et les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de l'ECA. Il faut donc tenir compte de l'angio-œdème intestinal lors du diagnostic différentiel chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA qui présentent des douleurs abdominales.

Système endocrinien/métabolisme

Lactose

TARKA^{MD} contient du lactose. Par conséquent, les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Hyperkaliémie

TARKA^{MD} peut causer une hyperkaliémie chez les patients hypertendus, particulièrement chez ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale.

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète sucré et (ou) un dysfonctionnement ventriculaire gauche à la suite d'un infarctus du myocarde, l'utilisation concomitante d'agents pour traiter l'hypokaliémie, l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium, ou l'administration concomitante s'autres substances actives associées à une augmentation des concentrations de potassium sérique (p.ex. le cotrimoxazole, également connu sous le nom de triméthoprim/ sulfaméthoxazole).

(see MAVIK NC Dossier ID e135957; Control No. 207819; Sequence 0004 Comments and Responses, pg. 3 of 10)

Système nerveux

Troubles de la transmission neuromusculaire

En raison du chlorhydrate de vérapamil qu'il contient, TARKA^{MD} doit être administré avec prudence en présence de maladies où la transmission neuromusculaire est touchée (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton, myopathie de Duchenne avancée). La décision d'administrer TARKA^{MD} doit être prise après que le médecin ait évalué les bienfaits possibles par rapport aux risques, qui sont associés au patient. Il peut être nécessaire de réduire la dose. Une assistance respiratoire doit être à portée de la main si besoin est. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Emploi chez les patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire.)

Autres

Réactions nitritoïdes – Or : De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) et qui recevaient un inhibiteur de l'ECA, comme TARKA^{MD}, en concomitance. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Tableau 3.**)

Reins

Insuffisance rénale

Environ 70 % d'une dose de chlorhydrate de vérapamil est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine. Dans une étude réalisée auprès de volontaires sains, la clairance totale après l'administration

intraveineuse de chlorhydrate de vérapamil a été de 12,08 mL/min/kg, alors que, chez les patients qui présentent une atteinte rénale avancée, elle était réduite à 5,33 mL/min/kg. Ces résultats laissent croire que la clairance rénale du chlorhydrate de vérapamil chez les patients atteints de maladie rénale est diminuée. Deux études réalisées avec le chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale n'ont indiqué aucune différence sur le plan pharmacocinétique.

TARKA^{MD} doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. On surveillera de près ces patients pour détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet pharmacologique excessif. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Considérations posologiques**, **Monothérapie avec le chlorhydrate de vérapamil**, Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.) TARKA^{MDn} est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et chez les patients dialysés. (Voir **CONTRE-INDICATIONS**.)

L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), y compris le trandolapril contenu dans TARKA^{MD}, et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²). (Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Tableau 3**.)

L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer le chlorhydrate de vérapamil. On ignore si l'hémodialyse permet d'éliminer le trandolapril ou le trandolaprilat de l'organisme.

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), on a observé des altérations de la fonction rénale chez les sujets sensibles. En effet, chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, comme ceux qui sont atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale, de sténose unilatérale de l'artère rénale en cas de rein unique ou d'insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et (ou) à la mort. Chez les patients sensibles, l'utilisation concomitante de diurétiques peut encore augmenter ce risque. Une protéinurie peut survenir, particulièrement chez les patients ayant une insuffisance rénale préexistante ou à des doses relativement fortes d'inhibiteurs de l'ECA.

L'utilisation du trandolapril doit inclure une évaluation de la fonction rénale.

Patients atteints d'hypertension rénovasculaire

L'innocuité et l'efficacité de TARKA^{MD} chez les patients atteints d'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies; son utilisation dans ces cas n'est donc pas recommandée.

Réactions anaphylactoïdes au cours de la dialyse

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dont la dialyse est effectuée au moyen de membranes à perméabilité élevée (p. ex., en polyacrylonitrile [PAN]) et qui reçoivent un inhibiteur de l'ECA de façon concomitante. On doit interrompre sans tarder la dialyse en cas d'apparition de symptômes comme les nausées, les crampes abdominales, une sensation de brûlure, l'œdème de Quincke (angio-œdème), l'essoufflement et l'hypotension grave. Les antihistaminiques ne soulagent pas ces symptômes. On doit alors songer à utiliser une autre sorte de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA aux femmes enceintes peut entraîner des lésions morbides, voire mortelles chez le fœtus ou le nouveau-né. Quand une grossesse est constatée, ou si une patiente envisage de devenir enceinte, on arrêter le plus tôt possible le traitement par TARKA^{MD}.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des lésions chez le fœtus et le nouveau-né, notamment l'hypotension, l'hypoplasie crânienne du nouveau-né, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. L'oligoamnios a également été signalé et est probablement lié à une diminution de la fonction rénale du fœtus et était associé à des contractions des membres du fœtus, à des déformations crâniofaciales et à une hypoplasie pulmonaire.

On a aussi signalé des naissances prématurées, des cas de persistance du canal artériel et autres malformations cardiaques, ainsi que des malformations neurologiques chez des nourrissons exposés aux inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, qui visera à détecter l'hypotension, l'oligurie et l'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, on veillera à maintenir la tension artérielle et la perfusion rénale. Il peut être nécessaire de procéder à l'exsanguino-transfusion ou à la dialyse pour inverser l'hypotension et (ou) compenser l'insuffisance rénale. L'expérience sur ces interventions reste toutefois limitée et n'a pas indiqué de bienfaits cliniques importants.

Femmes qui allaitent

L'usage de TARKA^{MD} est contre-indiqué pendant l'allaitement.

On a signalé la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel. L'usage des inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

TARKA^{MD} n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables pour les nourrissons. Le composant chlorhydrate de vérapamil de TARKA^{MD} passe dans le lait maternel.

Pendant l'allaitement, il est préférable d'administrer d'autres traitements présentant un profil d'innocuité supérieur établi, en particulier pendant l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un nourrisson né prématurément.

Après l'administration de trandolapril radiomarqué à des rates qui allaitent, on a détecté de la radioactivité dans le lait.

Travail et accouchement

On ignore si l'utilisation de chlorhydrate de vérapamil pendant le travail ou l'accouchement cause des effets indésirables immédiats ou retardés sur le fœtus, ou si l'agent prolonge la durée du travail ou augmente le recours aux forceps ou à toute autre intervention obstétricale.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TARKA^{MD} chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Le médicament ne doit donc pas être utilisé dans ce groupe d'âge.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Bien que l'expérience clinique n'ait pas établi de différences entre la réponse des personnes âgées (≥ 65 ans) et celle des patients plus jeunes (< 65 ans), on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité à TARKA^{MD} chez certaines personnes âgées. (Voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique.**)

On fera preuve de prudence en administrant le chlorhydrate de vérapamil à des personnes âgées (≥ 65 ans), spécialement à celles qui ont tendance à présenter de l'hypotension ou qui ont des antécédents d'insuffisance cérébrovasculaire. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Monothérapie avec le chlorhydrate de vérapamil, Personnes âgées.**) Les effets indésirables les plus fréquents incluent les étourdissements et la constipation. On a observé des effets indésirables graves associés à un bloc cardiaque chez les personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'association du trandolapril et du vérapamil à libération prolongée a été évaluée chez plus de 1 957 sujets et patients. De ce nombre, 541 patients (y compris 23 % de personnes âgées) ont participé à des études cliniques comparatives (placebo) en Amérique du Nord et 251, en Europe. Cette association a été évaluée pour son innocuité à long terme chez 272 patients traités pendant un an ou plus.

Les effets indésirables les plus fréquents dans les études cliniques comparatives réalisées en Amérique du Nord avec le trandolapril et le vérapamil à libération prolongée ont été (n = 541) : bloc AV du premier degré (3,9 %), toux (4,6 %), constipation (3,3 %) et étourdissements (3,1 %).

Les effets indésirables les plus graves avec TARKA^{MD} (trandolapril/chlorhydrate de vérapamil) sont le bloc AV du deuxième degré, l'angine de poitrine, l'hypotension et l'œdème de Quincke (angio-œdème).

Dans les études comparatives (placebo) sur l'hypertension réalisées en Amérique du Nord, l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été nécessaire chez 2,6 et 1,9 % des patients traités par le trandolapril/chlorhydrate de vérapamil et par un placebo, respectivement.

Hypotension

Dans les études comparatives et ouvertes réalisées auprès de patients hypertendus, l'hypotension est survenue chez 0,6 % et un état proche de la syncope a été observé chez 0,1 % (réactions possiblement, probablement ou certainement liées à l'association médicamenteuse). L'hypotension ou la syncope a été la raison de l'arrêt du traitement chez 0,4 % des patients hypertendus participant aux études comparatives en Amérique du Nord. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension.**)

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables survenant plus fréquemment avec l'association médicamenteuse qu'avec le placebo chez 1 % ou plus des 541 patients ayant participé aux études comparatives (placebo) sur l'hypertension en Amérique du Nord sont présentés dans le **Tableau 1** :

Tableau 1. Effets indésirables dans les études comparatives (placebo) réalisées en Amérique du Nord

	TARKA^{MD} (n = 541) % d'incidence (% d'abandon du traitement)	PLACEBO (n = 206) % d'incidence (% d'abandon du traitement)
Bradycardie	1,8 (0,0)	0,0 (0,0)
Bronchite	1,5 (0,0)	0,5 (0,0)
Douleurs thoraciques	2,2 (0,0)	1,0 (0,0)
Constipation	3,3 (0,0)	1,0 (0,0)
Toux	4,6 (0,0)	2,4 (0,0)
Diarrhée	1,5 (0,2)	1,0 (0,0)
Étourdissements	3,1 (0,0)	1,9 (0,5)
Dyspnée	1,3 (0,4)	0,0 (0,0)
Œdème	1,3 (0,0)	2,4 (0,0)
Fatigue	2,8 (0,4)	2,4 (0,0)
Bloc AV du premier degré	3,9 (0,2)	0,5 (0,0)
Hausse des enzymes hépatiques*	2,8 (0,2)	1,0 (0,0)
Nausées	1,5 (0,2)	0,5 (0,0)
Douleurs dans les extrémités	1,1 (0,2)	0,5 (0,0)
Douleurs dans les articulations	1,7 (0,0)	1,0 (0,0)

*Inclut également les hausses des SGPT, des SGOT et de la phosphatase alcaline

Effets indésirables du médicament peu courants déterminés durant les études cliniques ($\leq 1\%$)

Les autres effets indésirables cliniques possiblement, probablement ou certainement liés au traitement médicamenteux, survenant chez 0,3 % ou plus des patients traités par le trandolapril/chlorhydrate de vérapamil dans les études comparatives ou ouvertes (n = 990) et les effets cliniquement significatifs moins fréquents (en italiques) incluent les suivants :

Appareil cardiovasculaire :	Angine de poitrine, bloc AV du deuxième degré, bloc de branche, œdème, bouffées de chaleur, hypotension, infarctus du myocarde, palpitations, contractions ventriculaires prématurées, modifications non spécifiques du segment S-T, état proche de la syncope, tachycardie.
Système nerveux :	Somnolence, hypoesthésie, insomnie, perte d'équilibre, paresthésie, vertiges.
Peau :	Prurit, éruption cutanée.
États émotionnels, mentaux, sexuels :	Anxiété, impuissance, état mental anormal.
Œil/oreille/nez/gorge :	Épistaxis, acouphènes, infection des voies respiratoires supérieures, vue brouillée.
Appareil digestif :	Dyspepsie, sécheresse de la bouche, nausées.
Organisme entier :	Douleurs thoraciques, malaise, faiblesse.
Appareil génito-urinaire :	Endométriose, hématurie, nycturie, polyurie, protéinurie.
Système hématopoïétique :	Baisse des leucocytes, baisse des neutrophiles.
Système endocrinien/métabolisme :	Hausse de la phosphatase alcaline, hausse des enzymes hépatiques, hausse du potassium, hausse des SGOT.
Musculosquelettique :	Arthralgie, myalgie, goutte, hausse de l'acide urique.
Appareil respiratoire :	Dyspnée.
Œdème de Quincke (angio-œdème) :	L'œdème de Quincke et (ou) l'œdème facial ont été signalés chez trois (0,15 %) patients recevant le trandolapril/chlorhydrate de vérapamil dans les études réalisées en Amérique du Nord et en Europe (n = 1 957). L'œdème de Quincke associé à l'œdème laryngé peut être fatal. En présence d'un angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et (ou) du larynx, on doit arrêter le traitement avec le trandolapril/chlorhydrate de vérapamil et instaurer sans délai le traitement qui s'impose. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke [angio-œdème].)

En plus des effets indésirables indiqués ci-dessus, d'autres effets ont déjà été signalés avec les composants, soit le chlorhydrate de vérapamil et le trandolapril :

Effets indésirables associés au chlorhydrate de vérapamil

Appareil cardiovasculaire :	Œdème pulmonaire, bloc AV du troisième degré, dissociation auriculo-ventriculaire, claudication, syncope. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Hypotension</u> .)
Appareil digestif :	Nausées, hyperplasie gingivale, iléus paralytique réversible.
Système hématopoïétique et lymphatique :	Ecchymoses ou contusions.
Système nerveux :	Accident cérébrovasculaire, confusion, symptômes psychotiques, tremblements, somnolence.
Peau :	Exanthème, perte de cheveux, hyperkératose, purpura (vasculite), transpiration, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe.
Appareil génito-urinaire :	Gynécomastie, galactorrhée/hyperprolactinémie, augmentation de la fréquence des mictions, microrragie intermenstruelle (« saignotements ou tachetures »).

Effets indésirables associés au trandolapril

Organisme entier :	Asthénie, sensation anormale, douleurs abdominales, douleurs dans les extrémités.
Appareil cardiovasculaire :	Hypertension, migraine, syncope.
Peau :	Urticaire, pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson.
Appareil digestif :	Douleurs gastro-intestinales, troubles gastro-intestinaux, anorexie, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique, vomissements, pancréatite.
Système nerveux :	Dépression, troubles du sommeil, baisse de la libido, bouffées de chaleur.
Appareil respiratoire :	Bronchite, pharyngite.
Autres :	Crampes, augmentation de la fréquence des mictions, œdème, anomalies du goût, réaction anaphylactoïde.

On a signalé un complexe symptomatique qui peut inclure fièvre, vasculite, myalgie, arthralgie/arthritis, résultats positifs à la recherche d'anticorps antinucléaires, vitesse de sédimentation élevée, éosinophilie et leucocytose. Une éruption cutanée, une réaction de photosensibilité ou d'autres manifestations cutanées peuvent également apparaître.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Hématologie :	Leucopénie, neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système hématopoïétique</u>, Neutropénie/Agranulocytose.)
Électrolytes sériques :	Hyperkaliémie. (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, <u>Interactions médicament-médicament</u>, Interactions attribuables au trandolapril, <u>Hyperkaliémie</u> et diurétiques d'épargne potassique.)
Épreuves de la fonction rénale :	Des augmentations des taux de créatinine et de l'azote uréique du sang ont été observées chez 1,1 et 0,3 %, respectivement, des patients recevant le trandolapril/chlorhydrate de vérapamil avec ou sans hydrochlorothiazide. Aucune de ces hausses n'a nécessité l'arrêt du traitement. Des augmentations de ces valeurs de laboratoire risquent plus de se produire chez les insuffisants rénaux ou chez les patients déjà traités avec un diurétique et, si on se base sur l'expérience avec les autres inhibiteurs de l'ECA, seront particulièrement probables chez les patients atteints d'une sténose de l'artère rénale. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Reins</u>, Emploi chez les patients atteints d'insuffisance rénale.)
Épreuves de la fonction hépatique :	Des augmentations des enzymes hépatiques (SGOT, SGPT, LDH et phosphatase alcaline) et (ou) de la bilirubine sérique ont été observées. Le traitement a été arrêté en raison des augmentations des enzymes hépatiques chez 0,9 % des patients (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Foie/voies biliaires/pancréas</u>, Augmentation des enzymes hépatiques/Insuffisance hépatique.)

Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	Agranulocytose. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système hématopoïétique</u>, Neutropénie/Agranulocytose.) Anémie hémolytique ¹ , baisse de l'hématocrite, baisse du taux d'hémoglobine, pancytopenie.
Troubles cardiaques :	Angine de poitrine, asystolie, arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt/insuffisance cardiaque, électrocardiogramme anormal, bloc AV (du premier, du deuxième ou du troisième degré), ischémie myocardique, arrêt sinusal, bradycardie sinusale, tachycardie ventriculaire.
Troubles oculaires :	Blépharite, œdème conjonctival, trouble oculaire, déficience visuelle.
Troubles gastro-intestinaux :	Douleur abdominale, malaise abdominal, sécheresse de la gorge, flatulences, gastrite, hématomèse, iléus, angio-œdème intestinal ¹ . (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système immunitaire</u>, <u>Œdème de Quincke [angio-œdème]</u>.)

Troubles généraux et atteints au point d'injection :	Asthénie, œdème, œdème périphérique, fatigue, sensation anormale, pyrexie, malaise.
Troubles hépatobiliaires :	Cholestase, ictère cholestatique ¹ , hépatite, hyperbilirubinémie, ictère.
Troubles du système immunitaire :	Hypersensibilité.
Infections et infestations :	Herpès, glossite ¹ , rhinite ¹ , sinusite ¹ , infection des voies urinaires.
Résultats d'épreuves de laboratoire :	Augmentation des taux sanguins de déshydrogénase lactique, de potassium et de prolactine, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, élévation des immunoglobulines, de la gamma-glutamyltransférase et de la lipase.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Valeurs anormales des enzymes, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hyponatrémie, augmentation de l'appétit.
Troubles musculosquelettiques et atteints du tissu conjonctif :	Douleur dorsale, douleur osseuse, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, myalgie, arthrose.
Troubles du système nerveux :	Trouble de l'équilibre, hémorragie cérébrale, trouble extrapyramidal, céphalées, hyperesthésie, dysgueusie, perte de conscience, myoclonie, paralysie (quadriparésie) ² , convulsions, accident ischémique transitoire ¹ , tremblements.
Troubles psychiatriques :	Agressivité, confusion, dépression, hallucinations
Troubles rénaux et urinaires :	Azotémie, pollakiurie, insuffisance rénale aigüe ¹
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :	Dysfonction érectile
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Asthme, bronchospasme, inflammation du pharynx, toux productive, douleur oropharyngée, troubles respiratoires, congestion des sinus, congestion des voies respiratoires supérieures, inflammation des voies respiratoires supérieures.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Acné, alopecie, dermatite, peau sèche, eczéma, œdème facial, hyperhidrose, démangeaisons, psoriasis, purpura, éruption cutanée, trouble de la peau, nécrose épidermique toxique.
Troubles vasculaires :	Angiopathie, fluctuations de la tension artérielle, hypertension, hypotension orthostatique, troubles vasculaires périphériques, choc, varices.

1 Effets indésirables de la classe des inhibiteurs de l'ECA.

2 Après la commercialisation du chlorhydrate de vérapamil, on a signalé un seul cas de paralysie (quadriparésie) associée à l'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de colchicine. Cette paralysie a pu être causée par le passage de la colchicine à travers la barrière hématoencéphalique, dû à l'inhibition du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine (P-gp) par le chlorhydrate de vérapamil. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2**)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Comme avec tous les médicaments, on fera preuve de prudence en traitant des patients qui reçoivent plusieurs médicaments. Le chlorhydrate de vérapamil subit une biotransformation par les isoenzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8 et CYP2C9 du cytochrome P450. Il a été démontré que le chlorhydrate de vérapamil inhibe l'isoenzyme CYP3A4 et la P-glycoprotéine (P-gp). L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'autres médicaments qui empruntent la même voie de biotransformation ou encore l'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil avec des médicaments qui sont inhibiteurs ou inducteurs de ces isoenzymes peut modifier la biodisponibilité du chlorhydrate de vérapamil ou des autres médicaments administrés. Dans le but de maintenir des concentrations thérapeutiques optimales, on doit parfois ajuster la posologie des médicaments métabolisés de façon similaire, en particulier les médicaments à faible indice thérapeutique et spécialement chez les patients qui présentent une insuffisance rénale et (ou) hépatique, quand on instaure ou qu'on arrête un traitement concomitant avec le chlorhydrate de vérapamil.

Interactions médicament-médicament

Interactions attribuables au chlorhydrate de vérapamil

Le **Tableau 2** résume les interactions médicamenteuses potentielles avec TARKA^{MD} attribuables au chlorhydrate de vérapamil que contient le médicament.

Tableau 2. Interactions médicamenteuses potentielles associées avec le chlorhydrate de vérapamil

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Alphabloquants			
Prazosine	T	↑ de la C _{max} de la prazosine (40 %) sans effet sur la t _{1/2} .	Une hypotension orthostatique transitoire significative sur le plan clinique peut se produire au moment d'instaurer l'association médicamenteuse.
Térazosine	ÉC	↑ de l'ASC (24 %) et de la C _{max} (25 %) de la térazosine.	
Antiarythmiques			
Disopyramide	T		On ne dispose pas de données sur les interactions possibles entre le chlorhydrate de vérapamil et le disopyramide. On ne doit donc pas administrer le disopyramide dans les 48 heures précédant l'administration de TARKA ^{MD} ni dans les 24 heures suivant son administration.
Flécaïnide	ÉC É	Effet minimal sur la clairance plasmatique de la flécaïnide (< 10 %); aucun effet sur la clairance plasmatique du	L'administration concomitante de flécaïnide et de chlorhydrate de vérapamil peut avoir des effets additifs sur la contractilité du myocarde, la conduction AV et la repolarisation. Le traitement concomitant avec la flécaïnide peut également

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Quinidine	ÉC	vérapamil. ↓ de la clairance de la quinidine administrée par voie orale (35 %).	entraîner des effets inotropes négatifs et ralentir la conduction auriculoventriculaire. Chez un petit nombre de patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique, l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de quinidine a entraîné une hypotension marquée et peut mener à un œdème pulmonaire. En attendant de disposer de données supplémentaires, on doit éviter le traitement concomitant avec TARKA ^{MD} et la quinidine chez les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique. Les effets électrophysiologiques de la quinidine et du chlorhydrate de vérapamil sur la conduction AV ont été étudiés chez huit patients. Le chlorhydrate de vérapamil a contrecarré de façon significative les effets de la quinidine sur la conduction AV. On a signalé une augmentation des taux de quinidine pendant le traitement avec le chlorhydrate de vérapamil.

Antiasthmatiques

Théophylline	É	↓ de la clairance de la théophylline administrée par voie orale et systémique de 20 %. La réduction de la clairance était moindre chez les fumeurs (11%).	Il faut faire preuve de prudence lorsque la théophylline est administrée en concomitance avec TARKA ^{MD} .
--------------	---	---	---

Anticoagulants :

Dabigatran	EC	↑ de la C _{max} (jusqu'à 90 %) et de l'ASC (jusqu'à 70 %) du dabigatran	Afin de minimiser le risque possible d'interactions, le dabigatran devrait être administré au moins deux heures avant le vérapamil.
------------	----	--	---

Anticonvulsivants/antiépileptiques

Carbamazépine	É	↑ de l'ASC de la carbamazépine (46 %) chez des patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire.	L'administration concomitante par voie orale de chlorhydrate de vérapamil et de carbamazépine peut potentialiser les effets neurotoxiques de la carbamazépine. Les symptômes incluent nausées, diplopie, céphalées, ataxie ou étourdissements.
Phénytoïne	É	↓ de la concentration plasmatique du vérapamil	La concentration plasmatique du vérapamil pourrait ne pas atteindre le seuil thérapeutique lorsqu'il est administré en concomitance avec la phénytoïne.

Antidépresseurs

Imipramine	T	↑ de l'ASC de l'imipramine (15 %). Aucun effet sur la concentration	Comme avec tous les agents antihypertenseurs, on a observé un risque élevé d'hypotension orthostatique quand on associe TARKA ^{MD} avec
------------	---	--	--

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
		du métabolite actif désipramine.	des tranquillisants majeurs ou des antidépresseurs tricycliques, comme l'imipramine.
Antidiabétiques			
Glibenclamide (glyburide)	T	↑ de la C _{max} (28 %) et de l'ASC (26 %) de la glibenclamide.	
Antigoutteux			
Colchicine	CT	↑ de l'ASC (facteur de 2,0) et de la C _{max} (facteur de 1,3) de la colchicine	La colchicine est un substrat du CYP3A et du transporteur d'efflux P-gp. On sait que le chlorhydrate de vérapamil inhibe le CYP3A et la P-gp. En cas d'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de colchicine, l'inhibition de la P-gp et/ou du CYP3A par le chlorhydrate de vérapamil peut entraîner une exposition accrue à la colchicine. Par conséquent, l'emploi concomitant de ces deux agents n'est pas recommandé.
Antihypertenseurs			
	É		L'administration concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'antihypertenseurs, tels que des vasodilatateurs, des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, peut exercer un effet additif sur l'abaissement de la tension artérielle. Chez les patients souffrant d'angine de poitrine ou d'arythmies qui prennent des antihypertenseurs, il faut tenir compte de cet effet hypotenseur additionnel.
Anti-infectieux			
Clarithromycine	É	↑ possible de la concentration de chlorhydrate de vérapamil lorsqu'il est administré en même temps que la clarithromycine.	Des cas d'hypotension et de bradycardie graves ont été observés chez des patients recevant de la clarithromycine en concomitance. Le traitement avec la rifampicine peut réduire l'effet antihypertenseur du chlorhydrate de vérapamil.
Érythromycine	É	↑ possible de la concentration de chlorhydrate de vérapamil lorsqu'il est administré en même temps que l'érythromycine.	
Rifampicine	T	↓ de l'ASC (97 %), de la C _{max} (94 %) et de la biodisponibilité (92 %) du vérapamil administré par voie orale.	
Télithromycine	T	↑ possible de la concentration de chlorhydrate de vérapamil lorsqu'il est administré en même temps que la	

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
		télithromycine.	
Antimaniaques			
Lithium	T		On a observé une plus grande sensibilité aux effets du lithium (effets neurotoxiques) pendant un traitement concomitant par le chlorhydrate de vérapamil et le lithium. On doit administrer les médicaments à base de lithium avec prudence et on recommande un suivi fréquent des concentrations plasmatiques de lithium. L'utilisation concomitante d'un diurétique peut augmenter encore plus le risque d'intoxication au lithium.
Antinéoplasiques			
Doxorubicine	T	↑ de l'ASC (~ 104 %) et de la C _{max} (~ 61 %) de la doxorubicine avec l'administration par voie orale de chlorhydrate de vérapamil chez des patients atteints du cancer du poumon à petites cellules. Chez des patients atteints de néoplasie à un stade avancé, le chlorhydrate de vérapamil par voie intraveineuse n'a pas entraîné de changement significatif sur la pharmacocinétique de la doxorubicine.	Le chlorhydrate de vérapamil inhibe le transport à médiation P-glycoprotéinique des agents antinéoplasiques hors des cellules tumorales, ce qui entraîne une baisse de leur clairance métabolique. On doit envisager d'ajuster la posologie des agents antinéoplasiques quand on administre du chlorhydrate de vérapamil de façon concomitante.
Barbituriques			
Phénobarbital	T	↑ de la clairance du chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale (facteur de 5).	
Benzodiazépines et autres anxiolytiques			
Buspirone	T	↑ de l'ASC et de la C _{max} du buspirone par un facteur de 3,4.	
Midazolam	É	↑ de l'ASC (facteur de 3) et de la C _{max} (facteur de 2) du midazolam.	
Bêtabloquants			
Aténolol	É	Une augmentation variable des concentrations plasmatiques d'aténolol à l'état d'équilibre a été signalée chez des patients atteints d'angine de poitrine.	Le chlorhydrate de vérapamil ne doit pas être associé aux bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension.

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Métoprolol	T	↑ de l'ASC (32,5 %) et de la C _{max} (41 %) du métoprolol chez des patients atteints d'angine de poitrine.	Le traitement concomitant peut entraîner des effets négatifs additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction auriculo-ventriculaire et (ou) la contractilité cardiaque. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Appareil cardiovasculaire</u>, Utilisation concomitante de bêtabloquants.) On a observé une bradycardie asymptomatique (< 36 battements/min) associée à l'instabilité du stimulateur auriculaire chez un patient recevant de façon concomitante des gouttes ophtalmiques de timolol (bêtabloquant) et du chlorhydrate de vérapamil oral.
Propranolol	T	↑ de l'ASC (65 %) et de la C _{max} (94 %) du propranolol chez des patients atteints d'angine de poitrine.	
Timolol	T		
Bêtabloquants administrés par voie intraveineuse		L'association de vérapamil et de bêtabloquants peut entraîner un trouble important de la conduction auriculoventriculaire, qui, dans certains cas, peut mener à une bradycardie grave : une cardiodépression grave peut également se produire.	Les bêtabloquants à administration intraveineuse ne doivent pas être donnés pendant le traitement par TARKA ^{MD} . (Voir CONTRE-INDICATIONS.)

Glycosides cardiaques

Digitoxine	T	↓ de la clairance totale (27 %) et de la clairance extrarénale (29 %) de la digitoxine.	Une augmentation des concentrations de digoxine peut provoquer des effets toxiques liés à la digoxine. La dose d'entretien de digoxine doit être réduite quand on administre également du chlorhydrate de vérapamil, et on doit surveiller étroitement le patient pour éviter une digitalisation insuffisante ou au contraire excessive. Chaque fois que l'on craint une digitalisation excessive, on doit réduire la dose quotidienne de digoxine ou arrêter temporairement le traitement. Quand on arrête le traitement avec TARKA ^{MD} , on doit réévaluer le patient pour éviter une digitalisation insuffisante. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Appareil cardiovasculaire</u>, Insuffisance cardiaque.)
Digoxine	É	<p>↑ des concentrations de digoxine de 50 à 75 % au cours de la première semaine de traitement.</p> <p>↑ de l'ASC (32 %) et de la C_{max} (98 %) de la digoxine chez les patients atteints de cirrhose hépatique</p> <p>↑ de la C_{max} (44 %), ↑ de la C_{12h} (53 %), ↑ C_{ss} (44 %) et ↑ de l'ASC (50 %) de la digoxine chez les sujets sains.</p>	

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Antagonistes des récepteurs H2			
Cimétidine	T	Chez des sujets sains, ↑ de l'ASC du vérapamil-R (25 %) et du vérapamil-S (40 %) avec ↓ correspondante de la clairance du vérapamil-R et du vérapamil-S	
Antirétroviraux			
	T		En raison du potentiel d'inhibition métabolique de certains antirétroviraux comme le ritonavir, les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de vérapamil peuvent augmenter. Il faut faire preuve de prudence ou la dose de chlorhydrate de vérapamil peut devoir être réduite.
Immunosuppresseurs			
Cyclosporine	T	↑ de l'ASC, de la C_{ss} et de la C_{max} de la cyclosporine de 45 % chez des patients ayant subi une transplantation rénale.	L'administration concomitante de vérapamil et d'agents immunosuppresseurs, deux inhibiteurs et substrats connus du CYP 3A4, peut augmenter les taux plasmatiques de ces médicaments. On doit envisager d'adapter la posologie lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance, ce que l'on peut faire en mesurant la concentration sanguine et en surveillant la tension artérielle et les autres symptômes cliniques du patient.
Évérolimus	T	Évérolimus : ↑ de l'ASC (facteur de 3,5) et ↑ C_{max} (facteur de 2,3). Vérapamil : ↑ C_{min} (facteur de 2,3).	
Sirolimus	É	Sirolimus : ↑ de l'ASC (facteur de 2,2). Vérapamil-S : ↑ de l'ASC (facteur de 1,5).	
Tacrolimus	T	↑ possible des concentrations de tacrolimus.	
Anesthésiques par inhalation			
	T		Des études animales ont montré que les anesthésiques administrés par inhalation dépriment l'activité cardiovasculaire en réduisant le mouvement vers l'intérieur des ions calciques. Utilisés de façon concomitante, les anesthésiques administrés par inhalation et les inhibiteurs calciques, comme le chlorhydrate de vérapamil, doivent être dosés de façon prudente pour éviter tout effet hémodynamique excessif.

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Régulateurs du métabolisme des lipides (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase)			
Atorvastatine	T	↑ possible des concentrations d'atorvastatine. ↑ de l'ASC du chlorhydrate de vérapamil de 43 %.	Le traitement avec des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (p. ex., atorvastatine, lovastatine, ou simvastatine) chez les patients sous chlorhydrate de vérapamil doit être instauré à la plus petite dose possible; la dose peut ensuite être augmentée. On a signalé que l'administration concomitante de vérapamil et de fortes doses de simvastatine augmentait le risque de myopathie/rhabdomyolyse. La dose maximale de simvastatine administrée en concomitance avec le vérapamil ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Si le traitement par le chlorhydrate de vérapamil doit être ajouté aux patients qui prennent déjà des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (p. ex., atorvastatine, lovastatine, ou simvastatine), il faut envisager de réduire la dose de statine et l'ajuster d'après les taux sériques de cholestérol. La fluvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine ne sont pas métabolisées par l'isoenzyme CYP3A4 et sont moins susceptibles d'interagir avec le chlorhydrate de vérapamil.
Lovastatine	É	↑ possible des concentrations de lovastatine. ↑ de l'ASC (63 %) et de la C _{max} (32 %) du vérapamil.	
Simvastatine	É	↑ de l'ASC (facteur de 4,6) et de la C _{max} (facteur de 2,6) de la simvastatine chez des sujets sains.	
Agents de blocage neuromusculaire			
	T		Les données cliniques et les résultats des études animales laissent croire que le chlorhydrate de vérapamil peut potentialiser les effets des agents de blocage neuromusculaire (curariformes et dépolarisants). Le chlorhydrate de vérapamil retarde la récupération après un blocage neuromusculaire par le vécuronium. Il peut donc être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de vérapamil et (ou) la dose de l'agent de blocage neuromusculaire quand on les utilise de façon concomitante.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)			
Acide acétylsalicylique	É		On doit penser aux effets indésirables possibles de type saignements, dus aux effets antiplaquettaires synergiques du chlorhydrate de vérapamil et de l'aspirine chez les patients qui reçoivent ces deux agents de façon concomitante.
Inhibiteurs du courant I_f du stimulateur cardiaque			
Ivabradine	ÉC	L'administration concomitante de vérapamil (120 mg 2 f.p.j.) et d'ivabradine a doublé, voire triplé, l'ASC plasmatique de l'ivabradine avec une réduction additionnelle du rythme cardiaque de 5 bpm.	L'emploi concomitant d'ivabradine et de vérapamil est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS).

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Agonistes des récepteurs de la sérotonine			
Almotriptan	T	↑ de l'ASC (20 %) et de la C _{max} (24 %) de l'almotriptan	
Spasmolytiques			
Dantrolène	É		On a signalé des cas d'hyperkaliémie et de dépression myocardique chez un patient atteint d'une coronaropathie traité par le chlorhydrate de vérapamil après l'administration de dantrolène. L'emploi concomitant de chlorhydrate de vérapamil et de dantrolène n'est pas recommandé.
Uricosuriques			
Sulfinylpyrazone	T	↑ de la clairance du vérapamil (facteur de 3) administré par voie orale. ↓ de la biodisponibilité (60 %)	L'effet antihypertenseur du chlorhydrate de vérapamil peut être réduit.
Vasodilatateurs			
	T		L'emploi concomitant avec des vasodilatateurs peut entraîner une potentialisation de l'effet hypotenseur.
Légende : É = Étude de cas; EC = Étude clinique; T = Théorique			

Interactions attribuables au trandolapril

Le **Tableau 3** résume les interactions médicamenteuses potentielles avec TARKA^{MD} attribuables au trandolapril que contient le médicament.

Tableau 3. Interactions médicamenteuses potentielles associées avec le trandolapril et le trandolaprilat

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Agents augmentant la kaliémie			
	É	↓ de la production d'aldostérone et ↑ du potassium sérique	Comme le trandolapril réduit la production d'aldostérone, il peut entraîner une élévation du potassium sérique. On ne doit donc administrer les diurétiques d'épargne potassique comme la spironolactone, le triamtèrene ou l'amiloride, ou les suppléments potassiques, que dans les cas confirmés d'hypokaliémie et avec prudence, en vérifiant fréquemment la kaliémie, car il peut y avoir une augmentation marquée du potassium sérique. On utilisera également avec prudence les succédanés de sel renfermant du potassium.

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Allopurinol, agents cytostatiques, agents immunosuppresseurs, corticostéroïdes à action générale ou procaïnamide			
	T	Leucopénie	L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de ces agents peut augmenter le risque de leucopénie.
Antiacides			
	T	Les antiacides réduisent la biodisponibilité des inhibiteurs de l'ECA.	On recommande de prendre ces produits séparément.
Anticoagulants			
Warfarine	ÉC		Dans une étude pharmacodynamique, comparative (placebo) et à doses multiples chez des volontaires sains, l'effet anticoagulant de la warfarine n'a pas été modifié de façon significative par le trandolapril.
Antidiabétiques			
	T	↑ du risque d'hypoglycémie.	L'administration concomitante d'un antidiabétique (insuline ou hypoglycémiant oral) peut entraîner une augmentation de l'effet hypoglycémiant et un risque accru d'hypoglycémie.
Antimaniaques			
Lithium	É	↑ des concentrations plasmatiques de lithium. ↑ marquée de la toxicité au lithium avec l'administration concomitante de diurétiques.	On a signalé une augmentation des concentrations plasmatiques de lithium et on a observé des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs de l'ECA et du lithium.
Antirhumatismaux			
Or (aurothiomalate de sodium)	É	De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) et qui recevaient un inhibiteur de l'ECA, comme TARKA ^{MD} , en concomitance.	
Bêta-bloquants			
Propranolol	ÉC	Aucun effet sur la C _{max} et l'ASC du trandolaprilat. Le trandolapril n'a pas d'effet sur la C _{max} et l'ASC du propranolol.	

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Glycosides cardiaques			
Digoxine	ÉC	Effet synergique sur la fonction du ventricule gauche.	Une étude ouverte réalisée auprès de huit hommes volontaires en bonne santé recevant des doses thérapeutiques multiples de trandolapril et de digoxine n'a indiqué aucun changement dans les concentrations plasmatiques de trandolapril, de trandolaprilat et de digoxine. Sur le plan pharmacodynamique, l'association a eu un effet synergique sur la fonction du ventricule gauche, comme l'indique l'amélioration des intervalles de temps systoliques.
Cotrimoxazole (triméthoprime/ sulfaméthoxazole)			
	C	L'administration concomitante de cotrimoxazole (triméthoprime/ sulfaméthoxazole) peut accroître le risque d'hyperkaliémie grave. Voir (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système endocrinien et métabolisme, Hyperkaliémie</u>) .	On a fait état de morts soudaines chez des patients plus âgés recevant des inhibiteurs de l'ECA et du cotrimoxazole en concomitance. Dans le cas où on ne peut éviter le traitement concomitant, on doit surveiller étroitement les concentrations de potassium sérique.
Diurétiques			
Furosémide	ÉC	Aucun effet sur la C _{max} et l'ASC du trandolapril et du trandolaprilat. ↓ excessive de la tension artérielle à l'instauration du traitement.	Les patients qui prennent des antihypertenseurs et des diurétiques de façon concomitante, et particulièrement ceux qui viennent de commencer leur traitement diurétique, peuvent parfois présenter une chute tensionnelle excessive à l'instauration du traitement non diurétique. S'il n'est pas possible d'arrêter le traitement diurétique, on prescrira une dose initiale du médicament antihypertenseur plus faible que la dose recommandée et on surveillera de près le patient pendant plusieurs heures après le début du traitement. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Appareil cardiovasculaire, Hypotension</u>) et (POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, <u>Considérations posologiques, Monothérapie avec le trandolapril, Patients traités par un diurétique</u> .)
Médicaments contenant l'association sacubitril/valsartan			
	T	L'emploi concomitant d'un médicament contenant l'association sacubitril/valsartan avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiqué, car l'inhibition concomitante de la néprilysine	

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
		et d'un inhibiteur de l'ECA peut accroître le risque d'œdème de Quincke (angio-œdème).	

Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) ou des médicaments contenant de l'aliskirène

	ÉC	Il y a des données probantes à l'effet que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou d'aliskirène fait augmenter le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë).	<p>L'utilisation de TARKA^{MD} en association avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients ayant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • du diabète sucré (de type 1 ou de type 2); • une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73m²); • une hyperkaliémie (> 5mmol/l); ou • une insuffisance cardiaque congestive associée à une hypotension. <p>Elle est non recommandée chez les autres patients.</p> <p>Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)</u>, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Reins</u>, Insuffisance rénale; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Appareil cardiovasculaire</u>, Hypotension.</p>
--	----	---	---

(see MAVIK NC Dossier ID e135957; Control No. 207819; Sequence 0004 Comments and Responses, pg. 4 of 10)

Venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes)

	T	Réactions anaphylactoïdes mettant la vie en danger.	On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant en danger la vie des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA pendant le traitement de désensibilisation avec des antigènes du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces patients, on a évité ces réactions en suspendant temporairement, pendant au moins 24 heures, l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA. Elles sont toutefois réapparues avec la reprise par inadvertance du traitement.
--	---	---	---

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Anesthésiques par inhalation			
	T	↑ des effets hypotenseurs de certains anesthésiques par inhalation.	Chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou pendant l'anesthésie avec des agents entraînant l'hypotension, le trandolapril inhibera la formation d'angiotensine II secondaire à la sécrétion compensatrice de rénine. On peut corriger l'hypotension imputable à ce mécanisme au moyen d'une recharge volumique. (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Interactions attribuables au chlorhydrate de vérapamil, Emploi chez les patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire.)
Aphérèse des LDL avec du sulfate de dextran			
	T	Réactions anaphylactoïdes mettant la vie en danger.	Dans de rares cas, des patients qui avaient reçu des inhibiteurs de l'ECA pendant l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité, ou LDL, avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger. On a évité ces réactions en suspendant temporairement le traitement par l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.
Inhibiteurs de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine)			
p. ex., temsirolimus, sirolimus, évérolimus.	ÉC, T (pour le temsirolimus)	La coadministration d'un inhibiteur de l'ECA et d'un inhibiteur de la mTOR peut accroître le risque d'œdème de Quincke. Voir (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Œdème de Quincke).	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on instaure un traitement par TARKA ^{MD} chez des patients prenant déjà un inhibiteur de la mTOR, et réciproquement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Œdème de Quincke [angio-œdème]).
<i>(see MAVIK NC Dossier ID e135957; Control No. 207819; Sequence 0004 Comments and Responses, pg. 5 of 10)</i>			
Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (EPN)			
	É, T	L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'inhibiteurs de l'EPN peut faire augmenter le risque d'œdème de Quincke (angio-œdème).	L'administration en association avec ENTRESTO ^{MD} (sacubitril/valsartan) est contre-indiquée. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on instaure un traitement par inhibiteur de l'ECA chez des patients prenant déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre, et réciproquement. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Œdème de Quincke [angio-œdème].)

Classe de médicament concomitant : Nom du médicament	Référence	Effet	Commentaires cliniques
--	-----------	-------	------------------------

(see MAVIK NC Dossier ID e135957; Control No. 207819; Sequence 0004 Comments and Responses, pg. 6 of 10)

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

	T	<p>↓ des effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.</p> <p>↑ du risque d'hyperkaliémie.</p>	<p>L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses plus élevées comme anti-inflammatoire, p. ex., pour soulager la douleur) peut réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA. L'association du trandolapril et d'AINS prédispose au risque d'hyperkaliémie, en particulier en présence d'insuffisance rénale. Il faut augmenter la surveillance de la tension artérielle et de la fonction cardiaque lorsqu'un anti-inflammatoire non stéroïdien est administré chez un patient traité par le trandolapril ou lorsqu'on cesse de l'administrer.</p> <p>Les AINS, y compris l'acide acétylsalicylique (à moins que ce dernier soit utilisé à de plus faibles doses comme inhibiteur de l'agrégation plaquettaire), doivent être évités chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque qui prennent des inhibiteurs de l'ECA.</p>
--	---	---	--

Médicaments psychoactifs

	T		Comme avec tous les agents antihypertenseurs, l'administration concomitante d'un neuroleptique ou d'un antidépresseur tricyclique augmente le risque d'hypotension orthostatique.
--	---	--	---

Sympathomimétiques

	T		L'administration concomitante de sympathomimétiques peut réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA. Les patients doivent être surveillés de près.
--	---	--	---

Légende : É = Étude de cas; ÉC = Étude clinique; T = Théorique

Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique

Dans des études cliniques, on a observé une hyperkaliémie (potassium sérique > 6,00 mEq/L) chez environ 0,4 % des sujets hypertendus recevant du trandolapril et chez 0,8 % des patients recevant le trandolapril de façon concomitante avec le vérapamil à libération prolongée. Dans la plupart des cas, les taux élevés de potassium étaient des valeurs isolées, et la kaliémie s'est normalisée malgré le maintien du traitement. L'hyperkaliémie n'a entraîné l'arrêt du traitement dans aucun de ces cas.

Les facteurs de risque d'hyperkaliémie incluent l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments potassiques et (ou) de succédanés de sel renfermant du potassium. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 3**.)

Interactions médicament-aliment

L'administration de TARKA^{MD} avec un repas riche en lipides ne modifie pas la biodisponibilité du trandolapril alors que le pic plasmatique et l'aire sous la courbe (ASC) du vérapamil diminuent de 42 % et de 27 % respectivement, comparativement à l'administration à jeun. Les valeurs du norvérapamil diminuent également de 22 % et de 17 %, respectivement avec la prise d'aliments. La nourriture diminue ainsi la biodisponibilité du vérapamil, et produit un rapport creux-pic plus étroit.

Chez des volontaires sains, des doses élevées multiples de jus de pamplemousse ont augmenté l'ASC du vérapamil-R et du vérapamil-S à des valeurs pouvant atteindre 49 et 37 %, respectivement. L'augmentation des C_{max} du vérapamil-R et du vérapamil-S pouvait atteindre 75 % et 51 %, respectivement. La demi-vie d'élimination et la clairance rénale du vérapamil-R et du vérapamil-S n'ont pas été touchées. Le vérapamil ne doit donc pas être pris avec du jus de pamplemousse.

TARKA[®] contient du sodium. Ce fait doit être pris en compte par les patients suivant un régime hyposodé. (Voir **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**.)

Interactions médicament-herbe médicinale

Chez des volontaires sains, l'administration de doses multiples de millepertuis (herbe de Saint-Jean) a réduit l'ASC du vérapamil-R et du vérapamil-S de 78 et 80 %, respectivement, et a entraîné des réductions semblables de la C_{max}.

Effets du médicament sur les résultats d'essais de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Effets du médicament sur le style de vie

Le chlorhydrate de vérapamil peut augmenter les concentrations d'alcool dans le sang et prolonger ses effets. L'alcool augmente la biodisponibilité des inhibiteurs de l'ECA. L'éthanol (alcool) augmente le risque d'hypotension.

Selon la sensibilité des patients, la capacité de conduire un véhicule ou de manœuvrer de la machinerie lourde peut être affaiblie, particulièrement durant la prise des premières doses du médicament.

TARKA^{MD} peut augmenter les taux d'alcool dans le sang et en ralentir l'élimination. Pour cette raison, les effets de l'alcool peuvent être accrus.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- On doit adapter la posologie aux besoins du patient. L'association fixe ne convient pas pour le traitement initial. La dose de TARKA^{MD} (trandolapril/chlorhydrate de vérapamil) doit être déterminée en utilisant les doses nécessaires de chacun des deux médicaments.
- Une fois qu'on a établi les doses nécessaires de chacun des deux médicaments comme on

l'indique ci-dessous, on peut utiliser TARKA^{MD} si une association fixe correspond aux doses nécessaires et au schéma posologique recommandé. (Voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension.**) TARKA^{MD} est offert en doses de 2 mg/240 mg et de 4 mg/240 mg de trandolapril et de vérapamil à libération prolongée, respectivement.

Monothérapie avec le chlorhydrate de vérapamil

Il faut adapter la dose à la tolérance du patient et à sa réponse au chlorhydrate de vérapamil. La détermination de la dose est fonction de l'efficacité thérapeutique et de l'innocuité, évaluées chaque semaine et environ 24 heures après la dose précédente.

Les effets antihypertenseurs du vérapamil à libération prolongée sont évidents dès la première semaine de traitement. Les doses optimales sont habituellement plus faibles chez les patients qui reçoivent également des diurétiques, en raison de l'effet antihypertenseur additif anticipé.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

On doit administrer le vérapamil à libération prolongée avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. La dose doit être ajustée avec prudence et de façon progressive en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse. On doit surveiller étroitement ces patients pour détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe de surdosage. On ne doit pas utiliser le vérapamil à libération prolongée en présence de dysfonctionnement hépatique grave. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.**)

Emploi chez les patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire

On a signalé que le chlorhydrate de vérapamil ralentit la transmission neuromusculaire chez les patients atteints de myopathie de Duchenne. Il peut donc être nécessaire de diminuer la dose de chlorhydrate de vérapamil quand on l'administre à des patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire.

Monothérapie avec le trandolapril

Chez certains patients traités avec une dose quotidienne, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. La mesure de la tension artérielle juste avant la prise du médicament permettra de déterminer si on obtient une maîtrise tensionnelle satisfaisante sur 24 heures. Si tel n'est pas le cas, on doit envisager d'augmenter la dose. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec le médicament seul, on peut y ajouter un diurétique.

Patients traités par un diurétique

Une hypotension symptomatique peut apparaître après la prise de la dose initiale de trandolapril et est plus probable chez les patients qui reçoivent déjà un diurétique. Dans la mesure du possible, on doit arrêter le traitement avec le diurétique deux ou trois jours avant de commencer le traitement par le trandolapril pour réduire le risque d'hypotension. Si on ne peut pas interrompre le traitement diurétique, on doit utiliser une dose initiale de 0,5 mg de trandolapril et maintenir le patient sous étroite surveillance médicale pendant plusieurs heures et jusqu'à ce que sa tension artérielle soit stabilisée. On ajustera par la suite la dose du trandolapril jusqu'à obtention de la réponse optimale.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Monothérapie avec le chlorhydrate de vérapamil

Adultes

La dose initiale habituelle pour les adultes est de 180 à 240 mg/jour. Au besoin, on peut augmenter la dose jusqu'à 240 mg deux fois par jour. On ne dépassera pas la dose quotidienne maximale de 480 mg.

Personnes âgées

Des doses plus faibles de vérapamil à libération prolongée, c.-à-d. 120 mg par jour, peuvent être justifiées chez les personnes âgées (c.-à-d. de 65 ans et plus). La dose doit être ajustée avec prudence et de façon progressive en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse.

Monothérapie avec le trandolapril

Adultes

La dose initiale recommandée pour le trandolapril est de 1 mg une fois par jour. Il faut adapter la dose à la réponse tensionnelle à des intervalles de deux à quatre semaines jusqu'à un maximum de 4 mg une fois par jour. La dose d'entretien habituelle est de 1 à 2 mg une fois par jour.

Personnes âgées

Chez les patients âgés aux fonctions rénale et hépatique normales, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Toutefois, certains patients âgés peuvent être particulièrement sensibles aux inhibiteurs de l'ECA. On recommande donc d'administrer une dose initiale faible et d'évaluer la réponse tensionnelle ainsi que la fonction rénale au début du traitement.

Posologie dans les cas d'insuffisance rénale

Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30, mL/min/1,73 m², la dose initiale recommandée est de 0,5 mg de trandolapril une fois par jour. On augmentera la dose jusqu'à obtention de la maîtrise tensionnelle, sans dépasser la dose quotidienne totale de 1 mg.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min/1,73 m²), la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 0,5 mg en dose unique.

Insuffisance hépatique

La dose initiale recommandée est de 0,5 mg de trandolapril une fois par jour.

Administration

On ne doit pas diviser, écraser ni croquer les comprimés de TARKA^{MD}. On doit prendre TARKA^{MD} avec des aliments. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-aliment.**)

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des décès ont eu lieu durant des épisodes de surdosage avec TARKA[®] (trandolapril/chlorhydrate de vérapamil).

Surdosage par le chlorhydrate de vérapamil

Symptômes

Les rapports de surdosage volontaire par le chlorhydrate de vérapamil indiquent que les symptômes suivants ont été observés : hypotension dont la gravité peut varier de passagère à grave, troubles de la conduction avec prolongation du temps de conduction AV, dissociation AV, rythme nodal, fibrillation ventriculaire, asystole ventriculaire et action inotrope négative.

Traitement

Après l'ingestion d'une surdose de comprimés de trandolapril/vérapamil, un lavage intestinal complet doit être envisagé. L'absorption d'une quantité supplémentaire du vérapamil présent dans le tube digestif doit être prévenue au moyen d'un lavage gastrique et de l'administration d'un agent absorbant (charbon activé) et d'un laxatif.

En plus des mesures générales (maintien d'un volume circulatoire adéquat par l'administration de plasma ou de substituts du plasma) contre l'hypotension grave (p. ex., en cas de choc), on peut également avoir recours aux agents inotropes comme la dopamine, la dobutamine ou l'isoprénaline.

Le traitement du surdosage est un traitement de soutien. En l'absence de motilité gastro-intestinale, on procédera à un lavage gastrique, même plus de 12 heures après l'ingestion. La stimulation bêta-adrénergique ou l'administration parentérale de solutions de calcium peut accélérer le passage des ions calciques dans les canaux lents.

Ces interventions pharmacologiques ont été utilisées avec succès dans le traitement du surdosage par le chlorhydrate de vérapamil. Une hypotension cliniquement significative doit être traitée avec des agents vasoconstricteurs. Un bloc AV sera traité avec l'atropine et une méthode de stimulation cardiaque. Une asystolie requiert les mesures habituelles de soins cardiaques spécialisés, y compris le recours aux agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (p. ex., le chlorhydrate d'isoprotérénol), à d'autres agents

vasoconstricteurs ou à la réanimation cardiorespiratoire. L'hémodialyse n'élimine pas le chlorhydrate de vérapamil de l'organisme.

En cas de surdosage avec de grandes quantités de vérapamil à libération prolongée, on doit savoir que la libération du médicament actif et son absorption dans l'intestin peuvent prendre plus de 48 heures. Compte tenu du temps écoulé depuis l'ingestion, des comprimés incomplètement dissous peuvent être présents tout au long des voies digestives et agir comme dépôts de médicament actif. Des mesures d'élimination importante sont donc indiquées, comme les vomissements provoqués, l'évacuation du contenu de l'estomac et de l'intestin grêle sous endoscopie, le lavage intestinal et des lavements éliminateurs au niveau des voies hautes.

Le traitement et la posologie dépendent de la gravité de l'état clinique du patient et du jugement du médecin traitant. Les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique traités par le chlorhydrate de vérapamil ne doivent pas recevoir d'agents inotropes positifs (marqués d'un astérisque dans le **Tableau 4** ci-après).

Tableau 4. Effets indésirables liés au surdosage et traitements recommandés

Effet indésirable	Traitement dont l'efficacité est établie	Traitement justifié en théorie	Traitement de soutien
Choc, insuffisance cardiaque, hypotension grave	Sel de calcium (p. ex., gluconate de calcium i.v.; bitartrate de métaraminol i.v.*)	Chlorhydrate de dopamine i.v.*; chlorhydrate de dobutamine i.v.*	Solutés i.v.; position de Trendelenburg
Bradycardie, bloc AV, asystolie	Chlorhydrate d'isoprotérénol i.v.*; sulfate d'atropine i.v.; stimulation cardiaque		Solutés i.v. (goutte-à-goutte lent)
Fréquence ventriculaire rapide (due à une conduction antérograde dans le flutter ou la fibrillation en présence du syndrome de W-P-W ou de L-G-L)	Cardioversion électrique (une décharge élevée peut être nécessaire); procaïnamide i.v.; chlorhydrate de lidocaïne i.v.		Solutés i.v. (goutte-à-goutte lent)

* Inotropes positifs

Surdosage par le trandolapril

Les manifestations cliniques les plus probables de surdosage seraient des symptômes attribuables à une hypotension marquée, qui seraient normalement traités par une augmentation de la volémie à l'aide d'un soluté physiologique administré par voie intraveineuse. Les symptômes prévisibles d'un surdosage par des inhibiteurs de l'ECA comprennent également les suivants : choc, stupeur, bradycardie, déséquilibre électrolytique, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, étourdissements, anxiété et toux. On ignore si l'hémodialyse élimine le trandolapril ou le trandolaprilat de l'organisme.

Le traitement recommandé du surdosage par le trandolapril consiste en l'administration de solution saline normale par perfusion intraveineuse. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position de choc. Si l'on en dispose, l'administration d'une perfusion d'angiotensine II et (ou) de

catécholamines par voie intraveineuse peut aussi être envisagée. Si l'ingestion est récente, prendre des mesures d'élimination du trandolapril (p. ex., faire vomir le patient, procéder à un lavage gastrique, administrer des agents absorbants et du sulfate de sodium). On ne sait pas si le trandolapril (ou son métabolite actif, le trandolaprilat) peut être éliminé par l'hémodialyse. Un traitement de stimulation cardiaque est indiqué en cas de bradycardie réfractaire. Il faut vérifier fréquemment les signes vitaux, les taux d'électrolytes sériques et la concentration de créatinine.

On ne dispose pas de données laissant croire que certaines manœuvres physiologiques (p. ex., des mesures pour modifier le pH de l'urine) pourraient accélérer l'élimination du trandolapril et de ses métabolites.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TARKA^{MD} (trandolapril/chlorhydrate de vérapamil) est un médicament associant le vérapamil, inhibiteur calcique phénylalkylamine, sous une forme à libération prolongée, et le trandolapril, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), sous une forme à libération immédiate.

Le chlorhydrate de vérapamil est un inhibiteur calcique qui exerce ses effets pharmacologiques par modulation du passage des ions calcium à travers la membrane cellulaire des muscles lisses des artères, ainsi que dans les cellules contractiles et de conduction du myocarde. Le chlorhydrate de vérapamil exerce ses effets antihypertenseurs en diminuant la résistance vasculaire générale, habituellement sans causer de tachycardie réflexe. Pendant l'exercice isométrique ou dynamique, le chlorhydrate de vérapamil n'atténue pas la réponse hémodynamique chez les patients à la fonction ventriculaire normale. Le chlorhydrate de vérapamil ne modifie pas les taux sériques totaux de calcium.

Le trandolapril est un bioprécurseur. Son principal métabolite actif, le trandolaprilat, inhibe l'ECA chez les humains et les animaux. L'ECA est une dipeptidase peptidique qui catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, substance pharmacologiquement plus active à effet vasoconstricteur. De plus, l'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

L'inhibition de l'ECA entraîne une baisse du taux d'angiotensine II dans le plasma, ce qui se traduit par une diminution de l'effet vasoconstricteur. L'absence d'effet rétroactif négatif sur la sécrétion de rénine se traduit par une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique.

L'ECA est identique à la kininase II, enzyme qui dégrade la bradykinine. On n'a pas établi pour l'instant si l'augmentation des taux de bradykinine, vasodilatateur puissant, joue un rôle quelconque dans l'effet thérapeutique de TARKA^{MD}.

Pharmacodynamie

Des études cliniques comparatives ont montré que les effets de l'administration concomitante de vérapamil à libération prolongée et de trandolapril sont additifs pour ce qui est de la baisse des tensions systolique et diastolique.

L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA est en général moins marqué chez les sujets de race noire que chez ceux des autres races.

Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration d'une dose orale unique de TARKA^{MD} à des volontaires sains, on a obtenu les pics plasmatiques de trandolapril après 0,5 à 2 heures et ceux du chlorhydrate de vérapamil après 4 à 15 heures. On obtient les pics plasmatiques du métabolite desméthyl actif du chlorhydrate de vérapamil, le norvérapamil, entre 5 et 15 heures après la prise. Le trandolapril disparaît très rapidement du plasma, et sa demi-vie moyenne est inférieure à 1 heure. L'hydrolyse du groupe ester transforme le trandolapril en son métabolite diacide actif, le trandolaprilat, qui atteint des pics plasmatiques entre 3 et 12 heures après l'administration.

Le trandolaprilat a une demi-vie d'élimination d'environ 10 heures, alors que celle du chlorhydrate de vérapamil, sous sa forme à libération prolongée, est de 6 à 11 heures. On observe les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre pour les deux médicaments après environ une semaine de traitement par TARKA^{MD} administré en doses uniquotidiennes. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil et de trandolaprilat sont jusqu'à deux fois plus élevées qu'après une dose orale unique de TARKA^{MD}.

Le vérapamil à libération prolongée est un mélange racémique consistant en parties égales d'énantiomères R et d'énantiomères S. Plus de 90 % de la dose de vérapamil à libération prolongée administrée par voie orale est absorbée. Après l'administration orale, il se produit une biotransformation stéréosélective rapide durant le premier passage du chlorhydrate de vérapamil dans la circulation porte. L'énantiomère S est plus actif que l'énantiomère R sur le plan pharmacologique. Il existe une corrélation non linéaire entre la dose de chlorhydrate de vérapamil administrée et les taux plasmatiques de chlorhydrate de vérapamil.

Distribution

Le vérapamil se distribue largement dans les tissus de l'organisme, son volume de distribution allant de 1,8 à 6,8 L/kg chez les sujets sains. Le vérapamil-R se fixe à l'albumine plasmatique à raison de 94 %, alors que le vérapamil-S s'y fixe à raison de 88 %. De plus, le vérapamil-R et le vérapamil-S se fixent à raison de 92 % et de 86 %, respectivement, aux α_1 glycoprotéines acides.

Le chlorhydrate de vérapamil traverse la barrière placentaire et peut être retrouvé dans le sang de la veine ombilicale au moment de l'accouchement. Le chlorhydrate de vérapamil est excrété dans le lait maternel.

Le taux de fixation du trandolapril aux protéines plasmatiques est d'environ 80 % et est indépendant de la concentration. La fixation du trandolaprilat dépend de la concentration, variant de 65 % pour une concentration de 1 000 ng/mL à 94 % pour une concentration de 0,1 ng/mL, ce qui indique que la fixation aux protéines est saturable lorsque la concentration augmente.

Métabolisme

Chez les hommes en bonne santé, le chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale est fortement métabolisé par le système des cytochromes P450. Les isoenzymes spécifiques qui interviennent dans ce métabolisme relèvent de la famille des CYP3A4, CYP1A2 et CYP2C. Treize métabolites ont été relevés dans l'urine, la plupart en quantité infime seulement. Les principaux métabolites identifiés étaient divers produits N- et O-désalkylés du vérapamil. Le norvérapamil peut atteindre des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre à peu près égales à celles du vérapamil lui-même. L'activité du norvérapamil sur l'appareil cardiovasculaire semble être environ 20 % de celle du chlorhydrate de vérapamil. Le vérapamil-R se fixe à l'albumine plasmatique à raison de 94 %, alors que le vérapamil-S s'y fixe à raison de 88 %. De plus, le vérapamil-R et le vérapamil-S se fixent à raison de 92 % et de 86 %, respectivement, aux α_1 glycoprotéines acides. L'importance de la biotransformation pendant le métabolisme de premier passage du chlorhydrate de vérapamil varie selon l'état du foie des patients des divers groupes. En cas d'insuffisance hépatique, le métabolisme est ralenti, et la demi-vie d'élimination est prolongée jusqu'à 14 à 16 heures. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Foie/voies biliaires/pancréas**, **Emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

De 40 à 60 % environ d'une dose orale de trandolapril est absorbée dans l'organisme. Le trandolapril subit un important métabolisme de premier passage dans le foie, ce qui explique sa faible biodisponibilité de 7,5 % (de 4 à 14 %). Des voies métaboliques mineures entraînent la formation des dérivés dicétopipéraziniques du trandolapril et du trandolaprilat. Ces molécules n'ont pas d'effet inhibiteur sur l'ECA. Il y a également production de dérivés glycuconjugés du trandolapril et du trandolaprilat.

Excrétion

Après l'administration par voie orale ou intraveineuse, la demi-vie d'élimination est de trois à sept heures. Environ 50 % de la dose de vérapamil administrée est éliminée par les reins dans les 24 heures, et 70 % de la dose l'est dans les cinq jours. Jusqu'à 16 % de la dose est éliminée dans les selles. Environ 3 à 4 % de la dose administrée est éliminée par les reins sous forme inchangée. La clairance totale du vérapamil est presque aussi élevée que le débit sanguin hépatique, soit environ 1 L/h/kg (écart : 0,7 à 1,3 L/h/kg).

Lors de l'administration de plusieurs doses de trandolapril, la concentration plasmatique du trandolaprilat atteint l'état d'équilibre en 4 jours environ, chez les sujets en bonne santé et chez les patients hypertendus jeunes ou âgés. À l'état d'équilibre, la demi-vie du trandolaprilat se situe aux alentours de 15 à 23 heures, et comprend une petite fraction du médicament administré, probablement en raison de sa fixation à l'ECA plasmatique et tissulaire.

De 10 à 15 % d'une dose de trandolapril est excrétée sous forme de trandolaprilat dans l'urine. Une quantité négligeable de trandolapril est excrétée dans l'urine, à l'état inchangé (< 0,5 %).

La clairance rénale du trandolaprilat varie de 1 à 4 L/h, selon la dose.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

La pharmacocinétique du trandolapril n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 18 ans.

Gériatrie

La pharmacocinétique du chlorhydrate de vérapamil et du trandolaprilat est nettement différente chez les personnes âgées (de 65 ans et plus), par comparaison avec les sujets plus jeunes. L'ASC est augmentée d'environ 80 % avec le chlorhydrate de vérapamil et de 35 % avec le trandolaprilat. Chez les personnes âgées, la clairance du chlorhydrate de vérapamil se trouve réduite, ce qui prolonge la demi-vie d'élimination. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées [≥ 65 ans].**)

On a étudié la pharmacocinétique du trandolapril chez les personnes âgées (de plus de 65 ans). La concentration plasmatique du trandolapril augmente chez les patients âgés hypertendus, mais la concentration plasmatique du trandolaprilat et l'effet inhibiteur sur l'ECA sont similaires chez les patients hypertendus, qu'ils soient jeunes ou âgés. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées traitées par le trandolapril.

Sexe

On a étudié l'influence du sexe sur la pharmacocinétique du trandolapril. La pharmacocinétique et l'effet inhibiteur sur l'ECA du trandolapril et du trandolaprilat sont similaires chez les femmes et les hommes âgés atteints d'hypertension.

Race

On n'a pas étudié les différences pharmacocinétiques liées à la race.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, la clairance du chlorhydrate de vérapamil est réduite de 30 %, et la demi-vie d'élimination est prolongée jusqu'à 14 à 16 heures. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/ voies biliaires/pancréas, Emploi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Monothérapie avec le chlorhydrate de vérapamil, Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.**)

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, les concentrations plasmatiques de trandolapril ont été environ dix fois plus élevées que chez les sujets sains. Les concentrations plasmatiques de trandolaprilat et les quantités excrétées dans l'urine avaient également augmenté, mais à un degré moindre. Il faut donc réduire la dose chez ces patients. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Monothérapie avec le trandolapril, Insuffisance hépatique.**)

Dans une étude, des patients atteints de cirrhose qui ont reçu une dose unique de 2 mg de trandolapril ont présenté une C_{\max} et une ASC de trandolapril neuf fois plus élevées. Les valeurs de la C_{\max} et de l'ASC du trandolaprilat étaient environ deux fois plus élevées.

Insuffisance rénale

Les résultats d'une étude pharmacocinétique après l'administration intraveineuse laissent croire que la clairance rénale du chlorhydrate de vérapamil peut diminuer chez les patients atteints de maladie rénale. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Considérations posologiques, **Monothérapie avec le chlorhydrate de vérapamil**, Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.)

L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer le chlorhydrate de vérapamil ni le norvérapamil.

Chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min/1,73 m², la C_{\max} et l'ASC du trandolaprilat étaient environ le double des valeurs observées chez les sujets à la fonction rénale normale après des doses orales multiples. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Posologie recommandée et ajustement posologique, **Monothérapie avec le trandolapril**, Posologie dans les cas d'insuffisance rénale.)

Polymorphisme génétique

On ne dispose pas de données sur le polymorphisme génétique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 25 °C (59 et 77 °F). Craint la lumière et l'humidité. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés TARKA^{MD} à libération prolongée sont formulés pour l'administration orale et renferment du trandolapril sous une forme à libération immédiate et du chlorhydrate de vérapamil sous une forme à libération prolongée, en deux concentrations : 2 mg/240 mg et 4 mg/240 mg.

Les comprimés TARKA^{MD} à libération prolongée à 2 mg/240 mg se présentent sous forme de comprimés enrobés, ovales, de couleur ocre, renfermant 2 mg de trandolapril sous une forme à libération immédiate et 240 mg de chlorhydrate de vérapamil sous une forme à libération prolongée et portant un triangle arrondi ainsi que le nombre « 242 ». Ils sont offerts en flacons de 100 et en emballage de 10 plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

Les comprimés TARKA^{MD} à libération prolongée 4 mg/240 mg se présentent sous forme de comprimés enrobés, ovales, de couleur brun rougeâtre, renfermant 4 mg de trandolapril sous une forme à libération immédiate et 240 mg de chlorhydrate de vérapamil sous une forme à libération prolongée et portant un triangle arrondi ainsi que le nombre « 244 ». Ils sont offerts en flacons de 100 et en emballage de 10 plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

Liste des ingrédients non médicinaux

Chaque comprimé TARKA^{MD} 2 mg/240 mg renferme 2 mg de trandolapril et 240 mg de chlorhydrate de vérapamil.

Chaque comprimé TARKA^{MD} 4 mg/240 mg renferme 4 mg de trandolapril et 240 mg de chlorhydrate de vérapamil.

Les deux concentrations contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale anhydre, docusate sodique, oxyde ferrique, oxyde ferreux/ferrique, oxyde ferrique hydraté, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, macrogol 400, macrogol 6000, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, eau purifiée, alginate de sodium, stéarylfumarate de sodium, amidon, talc, dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

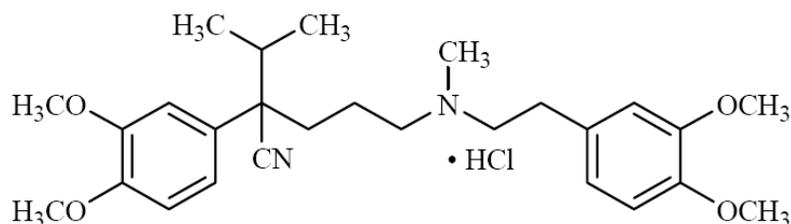
Chlorhydrate de vérapamil

Dénomination commune : Chlorhydrate de vérapamil

Dénomination chimique : Chlorhydrate de α -isopropyl- α -[(N-méthyl-N-homovératryl)- γ -aminopropyl]-diméthoxy 3,4-phénylacétonitrile

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{27}H_{38}N_2O_4HCl$ 491,08

Formule développée :

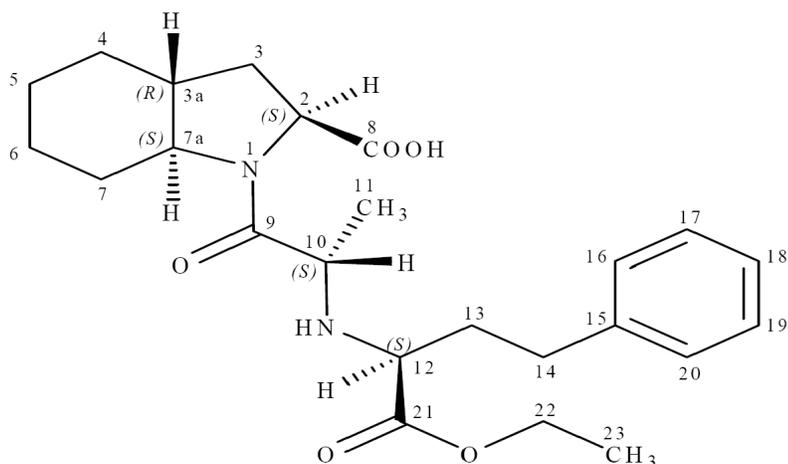


Propriétés physicochimiques : Sous forme de chlorhydrate, le vérapamil est une poudre cristalline presque blanche, au goût amer, presque inodore et très soluble dans le chloroforme et l'eau (1 partie dans 20), mais peu soluble dans l'éthanol et presque insoluble dans l'éther. Il fond à 140 °C et doit être conservé à l'abri de la lumière.

Trandolapril

Dénomination commune :	Trandolapril
Dénomination chimique :	Acide carboxylique (2S, 3aR, 7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]alanyl]hexahydro-2-indoline
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{24}H_{34}N_2O_5$ 430,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le trandolapril est une poudre cristalline blanche avec un point de fusion d'environ 125 °C et pKa = 5,6. Presque insoluble dans l'eau, très soluble dans le chloroforme, le dichlorométhane et le méthanol. Il est inodore et a un goût amer.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de vérapamil réduit la probabilité de l'ouverture des canaux calciques dans les cellules des muscles lisses et du myocarde et réduit ainsi l'influx du calcium dans les canaux lents. Cet effet réduit le tonus des muscles lisses vasculaires et la contractilité du myocarde. Le chlorhydrate de vérapamil ralentit également la conduction auriculoventriculaire (AV).

Le trandolapril est transformé en sa forme diacide active, le trandolaprilat, sous l'action de diverses estérases. Il inhibe l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et prévient la conversion de l'angiotensine I, en soi inactive, en angiotensine II, puissant vasoconstricteur. En raison de son effet inhibiteur sur la kininase II, il diminue le taux de dégradation de la bradykinine, et contribue ainsi à la baisse tensionnelle.

Pour évaluer les interactions et les avantages de l'association du chlorhydrate de vérapamil et du trandolapril, par comparaison avec chacun de ces médicaments utilisés seuls, diverses associations posologiques des deux médicaments ont été soumises à des essais visant à établir leurs effets antihypertenseurs et hypotenseurs. Ces effets ont alors été comparés aux effets de doses correspondantes des médicaments administrés séparément.

Des associations de trandolapril et de chlorhydrate de vérapamil variant de 1:6,7 à 1:667 ont été évaluées par voie orale chez des rats. Chez des chiens hypertendus, seule l'association à 1:1,9 a été évaluée. Chez des chiens normotendus, on a évalué les associations à 1:3,33 et à 1:60 par voie orale. Chez le chien anesthésié, l'association à 1:2 de trandolapril et chlorhydrate de vérapamil a fait l'objet d'évaluations après l'administration intraveineuse.

Chez des rats hypertendus et normotendus, les effets hypotenseurs de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil se sont révélés au moins additifs à toutes les doses évaluées. La durée d'action de l'association médicamenteuse s'est également révélée supérieure à celle des médicaments administrés seuls. Le dosage des taux plasmatiques réalisés dans une étude n'a pas révélé d'interaction cinétique entre le trandolapril et le chlorhydrate de vérapamil.

Chez le chien hypertendu, les effets de l'association ont été additifs pour tous les paramètres vérifiés. La tension artérielle a baissé de façon plus marquée avec l'association qu'avec les monothérapies. Un effet hypotenseur plus marqué avec l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil, par comparaison avec ces médicaments utilisés seuls, a également été observé chez le chien normotendu après l'administration orale. Après l'administration intraveineuse de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil au chien anesthésié, la tension artérielle a été significativement réduite à des doses qui n'étaient pas efficaces quand les médicaments étaient administrés de façon individuelle.

Les résultats pharmacodynamiques font état d'au moins un effet hypotenseur additif de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil à toutes les doses administrées au rat et au chien. On n'a pas observé d'interaction entre les effets inhibiteurs calciques et les effets sur l'ECA, ni d'interaction pharmacocinétique. L'efficacité supérieure de l'association par comparaison avec les médicaments utilisés seuls est donc le résultat d'une interaction pharmacodynamique synergique au niveau des organes cibles.

Pharmacocinétique

Métabolisme

Les études *in vitro* ont révélé que la fixation du chlorhydrate de vérapamil aux protéines plasmatiques du rat et du chien n'a pas été altérée par l'administration de trandolapril ou de trandolaprilat, et que la fixation du trandolaprilat aux protéines plasmatiques chez ces espèces n'a pas non plus été altérée par la présence du chlorhydrate de vérapamil. De plus, le trandolaprilat n'a pas influencé le métabolisme du chlorhydrate de vérapamil par le surnageant postmitochondrial, ni le métabolisme du chlorhydrate de vérapamil par les hépatocytes du rat ni n'a eu d'effet dans le foie de rat perfusé isolé. À des concentrations élevées de trandolaprilat toutefois, le métabolisme du chlorhydrate de vérapamil par les microsomes a été inhibé.

On a étudié *in vivo*, le profil pharmacocinétique de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil chez le rat et le chien, les deux espèces animales également incluses dans les études pharmacologiques et toxicologiques. Les études pharmacocinétiques avaient pour principaux objectifs d'évaluer la pharmacocinétique des deux médicaments après leur administration en association et d'étudier la possibilité d'interaction pharmacocinétique entre les deux médicaments. Ces études ont indiqué l'existence d'une possibilité d'interaction entre les deux médicaments, ce qui entraîne une augmentation de l'exposition aux agents après leur administration en association. Ces résultats étaient significatifs du point de vue statistique chez le rat, mais pas chez le chien. On a conclu qu'une augmentation de la fraction absorbée est l'explication la plus probable de cet effet chez le rat, le chlorhydrate de vérapamil étant le paramètre cible, sans qu'il n'y ait d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques qui régissent le devenir d'un médicament une fois passé dans la grande circulation. Ces résultats permettent donc d'anticiper que, dans les cas où l'absorption est complète ou presque complète (p. ex., avec des doses plus faibles de chlorhydrate de vérapamil), toute interaction sera en grande partie non décelable.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études de toxicité avec des doses uniques de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil, administrées par voie orale et par voie intrapéritonéale, ont été réalisées chez des souris et des rats, mâles et femelles. Le **Tableau 5** ci-dessus présente sous forme résumée les DL₅₀ déterminées dans chacune de ces études.

Tableau 5. Résumé des DL50 obtenues dans des études de toxicité avec des doses uniques chez la souris et le rat

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Rapport T/V*	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M	orale	1/60	158291
	F	orale	1/60	
Souris	M	intrapéritonéale	1/60	71120
	F	intrapéritonéale	1/60	
Rat	M	orale	1/15	30892
	F	orale	1/15	
Rat	M	orale	1/60	159187
	F	orale	1/60	
Rat	M	orale	1/960	141119
	F	orale	1/960	
Rat	M	intrapéritonéale	1/60	2946
	F	intrapéritonéale	1/60	

* Rapport trandolapril/chlorhydrate de vérapamil

Le tableau de toxicité de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil s'est traduit dans les signes et symptômes durant de 15 minutes à 6 heures après l'administration. Ces signes et symptômes étaient dyspnée, respiration spasmodique et (ou) fréquente et forcée, position en décubitus ventral et latéral, horripilation, ptosis, accès de bonds et de course, et démarche affaiblie après l'administration orale et intrapéritonéale de toutes les doses de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil. Il y avait d'autres signes et symptômes chez le rat : baisse du tonus musculaire et de la force de préhension, pincement des orteils et réflexe de redressement après l'administration orale et opisthotonos après l'administration intrapéritonéale. Les convulsions cloniques étaient propres à la souris. Ces symptômes correspondaient au tableau de toxicité du chlorhydrate de vérapamil.

Toxicité à long terme

Chlorhydrate de vérapamil

Toxicité subaiguë

Études portant sur l'administration par voie orale

On a administré des doses orales de chlorhydrate de vérapamil de 12,5, de 25 et de 50 mg/kg/jour, pendant 14 semaines, par l'entremise de la nourriture, à des rats (29 animaux/groupe). On a également administré le produit sous forme de capsules à des chiens (4 animaux/groupe), pendant 6 jours/semaine, pendant 15 à 16 semaines. Des babouins (2 animaux/groupe) ont reçu par voie orale des doses de 2, de 4, de 8, de 16, de 32 et de 64 mg/kg par jour, pendant 4 semaines.

Chez les rats, on a observé une augmentation du poids du cœur et des poumons, proportionnelle à la dose. Chez les chiens qui avaient reçu de 25 à 50 mg/kg, on a noté une légère perte de poids et une baisse marquée de la fréquence cardiaque jusqu'à la semaine 11, suivie d'un retour progressif à la normale. Chez un chien qui avait reçu des doses de 12,5 mg/kg, un autre qui avait reçu des doses de 25 mg/kg et chez tous les animaux qui avaient reçu 50 mg/kg, on a signalé des vomissements pendant les deux premières semaines de l'étude. On a noté une élévation des SGPT (ALT) à la semaine 9 chez un chien recevant 25 mg/kg et à la fin de l'essai chez deux animaux recevant 50 mg/kg. Les résultats des examens macroscopiques réalisés à l'autopsie ont été négatifs, et on n'a pas noté de changement histologique imputable au médicament. Les babouins n'ont présenté aucun changement imputable au médicament.

Études portant sur l'administration par voie intramusculaire

Des beagles (4 animaux/groupe) ont reçu des doses de 0, 2 et de 10 mg/kg, 5 jours/semaine, pendant 30 jours. On a observé de l'œdème au point d'injection chez tous les animaux ainsi qu'une baisse de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose. À la dose de 10 mg/kg, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite ont diminué, et un animal présentait une augmentation des SGPT (ALT). L'autopsie a révélé la présence d'œdème au point d'injection, et une augmentation du poids de la rate a été notée à la dose de 10 mg/kg. Un chien de ce groupe a également présenté une hausse de l'infiltration inflammatoire des cellules dans le foie et quelques changements dégénératifs des cellules hépatiques.

Études portant sur l'administration par voie intraveineuse

Le chlorhydrate de vérapamil a été administré à des rats Sprague-Dawley à raison de 0,2, de 1 et de 5,0 mg/kg une fois par jour pendant 4 semaines (30 animaux/groupe) et à des beagles à des doses de 0,1, de 0,4 et de 1,6 mg/kg (6 animaux/groupe).

Tous les chiens recevant la dose la plus élevée ont développé une certaine agitation, salivation et respiration difficile, ainsi qu'un ralentissement de la conduction AV chez la moitié des animaux. Chez 4 des 6 chiens recevant la dose la plus élevée (1,6 mg/kg), l'examen histopathologique a révélé des petits amas sporadiques de cellules de Kupffer et des cellules hépatiques individuelles mortes (nécrobiose et [ou] nécrose des hépatocytes).

Toxicité chronique

Administration par voie orale

On a administré du chlorhydrate de vérapamil à des rats à des doses de 10, de 15, de 25, de 30, de 60 et de 62,5 mg/kg/jour (50 animaux/groupe), ainsi qu'à des beagles à des doses de 10, de 15, de 25, de 30, de 40, de 60, de 62,5, de 70, de 81 et de 85 mg/kg (6 animaux/ groupe) pendant 12 et 18 mois. On a noté des signes cliniques et des modifications dans la consommation de nourriture, la consistance des selles, les hémogrammes et les résultats des tests de biochimie clinique et des analyses d'urine réalisés. On a mesuré la tension artérielle et procédé à des ECG et des examens ophtalmoscopiques chez les chiens.

Dans une étude de 18 mois réalisée sur des rats, on a noté une augmentation du poids de la thyroïde chez les femelles recevant la dose de 62,5 mg/kg. Dans une étude ultérieure de 12 mois, on a noté une légère baisse du gain de poids.

Chez les chiens recevant des doses de 60 mg et plus, on a observé des signes toxiques comme vomissements, salivation, hyperplasie gingivale réversible, baisse de la consommation de nourriture, légère perte de poids et élévation passagère légère ou modérée des SGPT (ALT). Trois des animaux sont décédés. La dose de 40 mg a entraîné une chute de poils et un changement de la couleur du pelage ainsi qu'un ralentissement de la conduction AV.

Dans une autre étude, des changements atypiques du cristallin (cataractes) ont été observés chez 8 beagles recevant des doses toxiques (62,5 et 70 mg/kg). Dans une étude ultérieure, 4 beagles ont reçu 81 mg/kg pendant 18 mois, et aucun n'a présenté de cataracte. On a conclu que tout changement causé par le chlorhydrate de vérapamil dans la transparence du cristallin est spécifique au beagle. Ces conclusions sont appuyées par l'absence de lésion similaire dans les autres espèces étudiées et par l'absence apparente d'effet nocif du chlorhydrate de vérapamil sur le métabolisme des glucides ou le métabolisme énergétique dans les tissus du cristallin. On sait que les protéines hydrosolubles du cristallin des chiens sont différentes de celles des autres espèces.

Trandolapril

Le trandolapril a été administré par voie orale à des rats à des doses s'élevant jusqu'à 100 mg/kg/jour pendant 30 jours, 25 mg/kg/jour pendant 6 mois et 9 mg/kg/jour pendant 18 mois. Des chiens ont reçu des doses orales de trandolapril s'élevant jusqu'à 250 mg/kg/jour pendant 30 jours ou pendant 6 mois et des doses s'élevant jusqu'à 25 mg/kg/jour pendant 12 mois.

Les principaux signes observés dans ces études de toxicité avec doses multiples ont été l'anémie et les effets rénaux (polyurie, polydipsie, augmentation de l'urée du sang, de la créatinine et du magnésium). Ces effets étaient plus marqués chez les rats que chez les chiens. On a également observé une ulcération des voies digestives chez les chiens recevant des doses supérieures à 125 mg/kg/jour pendant 6 mois. L'examen histopathologique a permis de constater que les lésions rénales imputables au trandolapril étaient une glomérulonéphrose chez le rat (aux doses de 2,5 et de 25 mg/kg/jour pendant 6 mois) et une dilatation tubulaire corticale chez le chien (aux doses de 25 à 250 mg/kg/jour pendant 6 mois). Ces effets ont été observés chez les animaux recevant les doses intermédiaires et élevées et étaient moins marqués dans les études à plus long terme. Des signes biochimiques marginaux d'effets rénaux ont été observés aux doses faibles (0,25 à 4 mg/kg/jour).

Association trandolapril / chlorhydrate de vérapamil

Une étude de toxicité subchronique de 13 semaines a été réalisée auprès de rats recevant une association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil à 1/120, par gavage. Six groupes de traitement ont été évalués : groupe recevant l'excipient témoin, groupe témoin recevant le trandolapril seul (0,333 mg/kg/jour), groupe témoin recevant le chlorhydrate de vérapamil seul (40 mg/kg/jour) et trois groupes recevant l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil (0,083/10, 0,167/20 et 0,333/40 mg/kg/jour). L'incidence de mortalité observée dans cette étude a été généralement faible et est restée inférieure au taux de 10 % signalé dans le groupe témoin recevant le chlorhydrate de vérapamil.

On n'a pas noté d'effets remarquables chez les animaux vivants ou à l'autopsie qui pouvaient être associés à l'administration de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil. On a conclu que cette association n'a pas produit d'effets toxicologiques pouvant être reconnus comme étant supérieurs

aux effets produits par l'administration du chlorhydrate de vérapamil administré seul à la dose de 40 mg/kg/jour.

Une étude de toxicité subchronique de 13 semaines a également été réalisée auprès de beagles recevant une association de trandolapril/chlorhydrate de vérapamil à 1/60, administrée par voie orale sous forme de capsules. Les sept groupes de traitement étaient comme suit : un groupe témoin (placebo), un groupe recevant le trandolapril seul (0,8 mg/kg/jour), deux groupes recevant le chlorhydrate de vérapamil seul (24 et 48 mg/kg/jour) et trois groupes recevant des associations trandolapril/chlorhydrate de vérapamil (0,2/12, 0,4/24 et 0,8/48 mg/kg/jour). Aucun décès n'a été observé pendant l'étude, et les signes cliniques de toxicité étaient essentiellement limités aux groupes recevant le vérapamil à raison de 48 mg/kg/jour. Les signes les plus graves, à savoir érythème, salivation, manque de coordination, augmentation de l'incidence de la diarrhée et convulsions chez un chien, ont été observés dans le groupe recevant la dose la plus élevée de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil.

On a noté des arythmies cardiaques prononcées associées à un ralentissement de la conduction AV à toutes les doses de chlorhydrate de vérapamil et de l'association, mais pas avec le trandolapril administré seul. L'atteinte du foie a été mise en évidence par les hausses de l'activité de l'alanine aminotransférase et (ou) de l'ornithine-carbamyl-transférase dans tous les groupes traités; on a également noté une diminution des protéines plasmatiques principalement dans le groupe ayant reçu 48 mg/kg/jour de chlorhydrate de vérapamil.

L'autopsie a permis de noter une augmentation du poids du cœur chez les mâles traités avec 48 mg/kg/jour de chlorhydrate de vérapamil administré seul ou en association avec le trandolapril, alors que le poids du cœur des femelles n'était augmenté que dans les groupes recevant uniquement le chlorhydrate de vérapamil à raison de 48 et de 24 mg/kg/jour. Pareillement, on a noté une légère hausse du poids du foie des chiens traités avec la dose la plus élevée de chlorhydrate de vérapamil. Sur le plan histopathologique, on n'a pas noté de changements cellulaires remarquables liés au produit dans le cœur, le foie ou n'importe quel autre organe examiné.

Mutagenicité et carcinogénicité

Mutagenicité

Le pouvoir mutagène de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil (1/60) a été évalué selon quatre méthodes : le test d'AMES utilisant *Salmonella*/microsomes, le test de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) sur la lignée cellulaire V79, un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* et le test d'aberrations chromosomiques pratiqué sur la moelle osseuse du hamster chinois. Les résultats obtenus ont indiqué que l'association médicamenteuse n'entraînait pas de mutations génétiques dans aucune des cinq souches mutantes de *Salmonella typhimurium* ni au locus de la HGPRT sur les cellules V79, et qu'on peut éliminer la possibilité d'induction d'aberrations chromosomiques structurelles et d'aberrations numériques par l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil.

Carcinogénicité

On n'a observé aucun signe d'effet carcinogène quand on a administré le chlorhydrate de vérapamil par voie orale (dans la nourriture) à des rats mâles et femelles à des doses s'élevant jusqu'à 112,2 et à 102,5 mg/kg/jour, respectivement, pendant 24 mois, ni quand on a administré pendant 18 mois le trandolapril par gavage à des souris à des doses s'élevant jusqu'à 25 mg/kg/jour et à des rats à des doses s'élevant jusqu'à 8 mg/kg/jour.

Reproduction et tératologie

Chlorhydrate de vérapamil

Des études ont été réalisées chez des rats et des lapins avec le chlorhydrate de vérapamil administré dans la nourriture et (ou) par sonde gastrique. Elles incluaient des études sur la fertilité et le rendement reproducteur général chez les rats, ainsi que des études sur le pouvoir tératogène chez les rats et les lapins ainsi que des études en périodes périnatale et postnatale chez les rats. Les rats ont ainsi reçu 2,5, 12,5, 25 et 100 mg/kg de poids corporel par sonde gastrique, et 1,3, 1,6, 5,2, 7,5, 13,3, 16 et 55 mg/kg de poids corporel dans leur nourriture. Dans une autre étude sur le pouvoir tératogène, des rats ont reçu 5, 10 et 20 mg/kg de poids corporel par gavage trois fois par jour à des intervalles approximatifs de 4,5 heures. Les lapins ont reçu 5 et 15 mg/kg de poids corporel par sonde gastrique.

On n'a observé aucun signe d'effet tératogène chez ces espèces, et aucun effet embryotoxique n'a été observé chez les rats recevant le médicament dans leur nourriture ou à des doses s'élevant jusqu'à 12,5 mg/kg de poids corporel administrées par sonde gastrique ou à des doses s'élevant jusqu'à 10 mg/kg trois fois par jour. La dose unique quotidienne de 25 mg/kg de poids corporel ou plus a causé un taux de résorption plus élevé chez le rat. La dose de 20 mg/kg trois fois par jour a eu des effets embryocides et a ralenti la croissance et le développement des fœtus, probablement en raison d'effets indésirables chez la mère qui se sont traduits par une baisse du gain de poids chez ces femelles. On a également montré que cette dose orale entraîne l'hypotension chez le rat. Il n'y avait pas de différence dans les taux de résorption observés chez le lapin, et aucun effet sur le développement en périodes périnatale et postnatale ni sur la fertilité n'a été observé chez le rat.

Trandolapril

Une étude de toxicité sur la reproduction de segment I a été réalisée chez des rats, à qui on a administré du trandolapril par gavage, à des doses s'élevant jusqu'à 100 mg/kg/jour chez les mâles pendant 60 jours précédant l'accouplement et chez les femelles pendant 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au jour 20 de la gestation. Les fœtus des rates traitées avec 10 et 100 mg/kg/jour présentaient une dilatation des uretères et une excavation marquée du bassin du rein. Une incidence légèrement plus élevée d'ossification incomplète des vertèbres thoraciques a également été notée dans ces groupes.

Quatre études de segment II ont également été réalisées. Le trandolapril administré à des doses s'élevant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour a été administré par gavage à des rates du jour 6 au jour 15 de la gestation. On a observé une augmentation de l'incidence de dilatation du bassin du rein et des uretères, par rapport aux valeurs témoins, chez les fœtus des mères qui recevaient la dose la plus élevée.

Dans deux études, on a administré à des lapines, par gavage, du trandolapril à des doses s'élevant jusqu'à 0,8 mg/kg/jour, du jour 6 au jour 18 de gestation. Dans l'une de ces études (lapines HYL A), des signes de toxicité maternelle ont été observés dans tous les groupes traités, avec une mortalité marquée à la dose la plus élevée. On a noté une augmentation du taux de pertes fœtales aux doses de 0,1, de 0,2 et de 0,8 mg/kg/jour dans cette étude. Aucun effet tératogène n'était apparent chez les fœtus survivants, bien qu'on ait observé une augmentation de l'incidence de la dilatation du bassin du rein aux doses de 0,2 et de 0,4 mg/kg/jour. Dans la deuxième étude (lapines albinos New Zealand), la dose de 0,8 mg/kg/jour de trandolapril a été associée à l'intoxication et à la mort des mères (12 lapines sur 21). Les pertes embryonnaires avant et après l'implantation étaient également plus élevées à cette dose, tout comme l'incidence de malformations importantes (crâne, cavité orale, vaisseaux cardiaques). Dans cette étude, la dose de 0,4 mg/kg/jour a également entraîné une détérioration de l'état de la mère, mais sans effets réguliers associés au traitement sur le développement du fœtus. À la dose de 0,2 mg/kg/jour, on a observé de légers effets toxiques chez la mère, mais le fœtus ne semblait pas en être affecté.

Des guenons cynomolgus ont reçu du trandolapril administré par intubation intragastrique à des doses s'élevant jusqu'à 250 mg/kg/jour, du jour 20 au jour 50 de la gestation. Dans l'une des deux études réalisées, il n'y avait aucun signe de pouvoir embryotoxique ni tératogène aux doses évaluées (50 et 250 mg/kg/jour). Dans la deuxième étude, on a noté un taux légèrement plus élevé d'avortements à toutes les doses (4 avortements aux doses de 10 et de 50 mg/kg/jour; 7 avortements à la dose de 125 mg/kg/jour). On a également noté une légère baisse du poids fœtal moyen à toutes les doses. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée.

Association trandolapril / chlorhydrate de vérapamil

Une étude a été réalisée chez des rats pour vérifier la tolérance et la toxicité relative de trois doses de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil à 1/120 (0,083/10, 0,166/20 et 0,333/40 mg/kg/jour), de deux doses de chlorhydrate de vérapamil seul (20 et 40 mg/kg/jour) et d'une dose de trandolapril seul (0,333 mg/kg/jour). Ces traitements ont été administrés aux femelles par gavage du jour 6 au jour 15 de la gestation. Pendant la période d'administration, les chercheurs ont noté une baisse de la consommation de nourriture et du gain de poids corporel chez les mères recevant la dose la plus élevée de chlorhydrate de vérapamil, avec ou sans trandolapril. Les résorptions fœtales étaient nettement plus élevées dans les groupes recevant la dose la plus élevée de l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil (14,3 %), la dose élevée de trandolapril (10,2 %) et la dose faible de chlorhydrate de vérapamil (11,1 %), que chez les animaux témoins (5,5 %). Le poids des fœtus et les portées étaient nettement moindres uniquement dans le groupe recevant l'association à dose élevée de trandolapril/chlorhydrate de vérapamil. Des altérations du squelette ont été essentiellement observées dans la queue et les orteils. Les altérations notées sur la queue étaient caractérisées par des queues raccourcies, entortillées ou filiformes avec agénésie des vertèbres sacrées. Les altérations des orteils étaient uniquement du type pérodactylie. Étant donné ces observations inattendues, une deuxième étude d'embryotoxicité et de tératogénicité a été réalisée.

Dans la deuxième étude de segment II réalisée auprès de rates, l'association trandolapril/chlorhydrate de vérapamil à 1/120 a été administrée, par gavage, du jour 7 au jour 17 de la gestation, aux doses de 0,083/10, de 0,166/20 et de 0,333/40 mg/kg/jour. On a également administré de la même manière du chlorhydrate de vérapamil seul, à des doses de 20, de 40 et de 60 mg/kg/jour, à trois autres groupes de traitement. Les anomalies du squelette observées dans la première étude n'ont pas été confirmées dans cette deuxième étude. Il n'y avait aucun signe de pouvoir tératogène, et aucun traitement n'a altéré de façon significative le développement fœtal ni les paramètres du comportement fonctionnel des sujets de deux générations issues des mères traitées. Le poids corporel des fœtus était réduit de façon marginale dans le groupe recevant la dose intermédiaire de l'association médicamenteuse; la réduction du poids était légèrement plus marquée dans les groupes recevant les doses plus élevées et était accompagnée d'un léger retard de l'ossification. On a noté une augmentation des pertes d'embryons après implantation à la dose élevée de chlorhydrate de vérapamil pris seul (60 mg/kg/jour).

RÉFÉRENCES

1. Levine J H, Applegate WB, and the Trandolapril/Verapamil Study Group: Trandolapril and Verapamil Slow Release in the Treatment of Hypertension: A Dose-Response Assessment with the Use of a Multifactorial Trial Design. *Current Ther Res* 1997; 58:361-374.
2. Messerli F, Frishman W H, and Elliott W J, for the Trandolapril Study Group: Effects of Verapamil and Trandolapril in the Treatment of Hypertension. *Am J Hypertension* 1998; 11:322-327.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TARKA®

Comprimés à libération prolongée de trandolapril/chlorhydrate de vérapamil

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TARKA^{MD} et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TARKA^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- TARKA^{MD} abaisse la tension artérielle élevée.

Les effets de ce médicament :

TARKA^{MD} contient une association de deux médicaments, le trandolapril et le chlorhydrate de vérapamil :

- Le trandolapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les inhibiteurs de l'ECA se reconnaissent facilement par le nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par le suffixe « -PRIL ». Ce médicament abaisse la tension artérielle.
- Le chlorhydrate de vérapamil est un inhibiteur calcique. Ce médicament modifie la quantité de calcium qui pénètre dans les cellules musculaires de votre cœur et de vos vaisseaux sanguins. Cela peut changer la force et la vitesse des battements de votre cœur. Il dilate également les vaisseaux sanguins pour que le sang puisse circuler plus facilement dans votre organisme. Ceci contribue à abaisser votre tension artérielle.

Ce médicament ne guérira pas votre hypertension artérielle. Il aidera à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre TARKA^{MD} régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TARKA^{MD} si :

- vous êtes allergique au trandolapril, au chlorhydrate de vérapamil ou à l'un des ingrédients non médicamenteux qui entrent dans la composition du médicament;
- vous avez déjà eu une réaction allergique (angio-œdème) à un inhibiteur de l'ECA ou dont la cause était inconnue, qui s'est manifestée notamment par une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge,

ou par une soudaine difficulté à respirer ou à avaler. Avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si cela vous est déjà arrivé;

- on vous a diagnostiqué un angio-œdème héréditaire, soit un risque accru de présenter une réaction allergique qui se transmet dans la famille. La réaction peut être provoquée par différents facteurs, comme une chirurgie, une grippe ou une intervention chez le dentiste;
- vous prenez Entresto^{MD} (sacubitril/valsartan), en raison d'un risque accru de réaction allergique grave pouvant entraîner une enflure du visage ou de la gorge (œdème de Quincke [angio-œdème]) lorsqu'il est pris avec TARKA^{MD};
- vous prenez déjà un médicament pour abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (comme Rasilez^{MD}), ou bien un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), qui est un autre type de médicament utilisé pour traiter une tension artérielle élevée (vous pouvez reconnaître les ARA au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « -SARTAN »), ou encore un autre inhibiteur de l'ECA, et vous avez l'une des affections suivantes :
 - du diabète;
 - une maladie des reins;
 - un taux élevé de potassium;
 - une insuffisance cardiaque accompagnée d'une tension artérielle basse.
- vous présentez un rétrécissement des artères alimentant l'un de vos reins ou les deux (sténose artérielle rénale);
- vous faites de l'hypotension (tension artérielle basse);
- vous êtes enceinte ou envisagez de concevoir un enfant. L'utilisation de TARKA^{MD} pendant la grossesse peut causer des lésions au bébé, voire même entraîner sa mort;
- vous allaitez. TARKA^{MD} passe dans le lait maternel;
- vous souffrez de certaines affections cardiaques graves;
- votre fréquence cardiaque est lente ou irrégulière;
- vous êtes dialysé;
- vous avez une cirrhose (accumulation de tissu cicatriciel dans le foie);
- vous avez une maladie rénale grave;
- vous prenez des bêtabloquants (médicaments pour le cœur) par voie intraveineuse;
- vous prenez de l'ivabradine;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase de Lapp;
 - malabsorption du glucose ou du galactose.

Le lactose compte en effet parmi les ingrédients non médicamenteux de TARKA^{MD}.

Les ingrédients médicamenteux sont :

Trandolapril et chlorhydrate de vérapamil.

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Silice colloïdale anhydre, docusate sodique, oxyde ferrique, oxyde ferreux/ferrique, oxyde ferrique hydraté, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose,

monohydrate de lactose, macrogol 400, macrogol 6000, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, eau purifiée, alginat de sodium, stéaryl fumarate de sodium, amidon, talc, dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

TARKA^{MD} est offert en comprimés à libération prolongée associant le trandolapril et le chlorhydrate de vérapamil, dans les deux concentrations suivantes :

2 mg/240 mg; 4 mg/240 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives – Grossesse

- TARKA^{MD} ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte durant votre traitement par TARKA^{MD}, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dès que possible.

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TARKA^{MD} si :

- vous êtes allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle;
- vous avez reçu récemment ou prévoyez recevoir des injections d'insensibilisation aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- vous avez eu une crise cardiaque ou un accident cérébrovasculaire;
- vous avez une insuffisance cardiaque;
- vous êtes atteint de diabète, d'une maladie du foie, du cœur ou des reins;
- vous recevez un traitement d'aphérese des lipoprotéines de basse densité ou LDL (un traitement pour extraire le cholestérol des LDL du sang);
- vous êtes déshydraté ou avez des sueurs, de la diarrhée ou des vomissements excessifs;
- vous prenez un succédané du sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium, un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de diurétiques [médicaments qui éliminent l'eau]), ou du cotrimoxazole également connu sous le nom de triméthoprim/ sulfaméthoxazole (un type d'antibiotique);
- vous suivez un régime alimentaire faible en sel;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez^{MD}, afin d'abaisser votre tension artérielle trop élevée. L'administration avec TARKA^{MD} n'est pas recommandée.
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA). Les ARA se reconnaissent au nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine par « -SARTAN ». L'administration simultanée de TARKA^{MD} n'est pas recommandée;
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous prenez du sirolimus, de l'évérolimus et d'autres

médicaments de la classe des inhibiteurs de la mTOR (utilisés pour empêcher le rejet d'organes greffés) en raison du risque accru d'œdème de Quincke.

- vous prenez des médicaments appelés inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (EPN);
- vous prenez un antibiotique contenant du triméthoprim et du sulfaméthoxazole;
- vous avez une maladie neuromusculaire (myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton, myopathie de Duchenne avancée);
- vous avez une collagénose vasculaire (lupus, sclérodermie).

Vous pourriez devenir sensible à la lumière du soleil pendant votre traitement par TARKA^{MD}. Exposez-vous le moins possible au soleil avant de savoir comment vous réagissez.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale au cours de laquelle vous recevrez un anesthésiant, assurez-vous de dire au médecin ou au dentiste que vous prenez TARKA^{MD}.

TARKA^{MD} contient du sodium. Si vous suivez un régime faible en sel, dites à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien que vous prenez TARKA^{MD}.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie : Avant d'effectuer des tâches qui peuvent demander une attention particulière, attendez de voir comment vous répondez au traitement par TARKA^{MD}. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent survenir, particulièrement après la première dose et quand la dose est augmentée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines et minéraux, les suppléments naturels ou d'autres produits de médecine douce.

Les substances et médicaments suivants peuvent interagir avec TARKA^{MD} :

- les agents entraînant une élévation du potassium sérique, comme un substitut de sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium, un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de diurétiques [médicaments qui éliminent l'eau], par exemple de la spironolactone, du triamtérène ou de l'amiloride), ou du cotrimoxazole également connu sous le nom de triméthoprim/ sulfaméthoxazole (un type d'antibiotique);
- allopurinol, utilisé pour traiter la goutte;
- médicaments antidiabétiques, comme l'insuline et les médicaments oraux;
- or, utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde;

- lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de la mTOR le plus souvent utilisés pour empêcher le rejet d'organes greffés (sirolimus, évérolimus);
- ivabradine;
- un médicament contenant l'association sacubitril/valsartan.
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure (p. ex., ibuprofène, naproxène et célécoxib);
- antihypertenseurs, comme les bêtabloquants (p. ex., propranolol, métoprolol, aténolol, timolol et bêtabloquants administrés par voie intraveineuse), y compris les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau de l'organisme), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex., Rasilez^{MD}) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA);
- corticostéroïdes utilisés pour traiter la douleur et l'enflure dans les articulations;
- médicaments utilisés dans le traitement de l'arythmie (rythme cardiaque anormal) (p. ex., la disopyramide, la procainamide, le flécaïnaïde, la quinidine, la prazosine, la térazosine, la digoxine et la digitoxine);
- le dabigatran (médicament qui éclaircit le sang)
- antibiotiques, tels que l'érythromycine, la télichromycine et la rifampine;
- certains médicaments utilisés pour traiter la migraine (p. ex., l'almotriptan);
- certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ou d'autres troubles neurologiques (p. ex., la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne);
- certains médicaments utilisés pour traiter les ulcères de l'estomac (p. ex., la cimétidine);
- certains médicaments utilisés pour traiter certaines formes d'arthrite ou la goutte (p. ex., le sulfapyrazone, l'allopurinol, la colchicine);
- certains médicaments utilisés pour traiter des troubles pulmonaires comme l'asthme (p. ex., la théophylline);
- tout médicament faisant partie des groupes de médicaments appelés tranquillisants majeurs ou les antidépresseurs faisant partie du groupe des antidépresseurs tricycliques (p. ex., le lorazépam, l'imipramine);
- tout médicament faisant partie des groupes de médicaments appelés benzodiazépines ou autre traitement contre l'anxiété (p. ex., buspirone, midazolam);
- médicaments contre le cancer (p. ex., le cisplatine et la doxorubicine);
- tout médicament affectant le système immunitaire (p. ex., les corticostéroïdes, la cyclosporine, le sirolimus et le tacrolimus);
- tout agent de blocage neuromusculaire (p. ex., l'atracurium);
- certains médicaments hypocholestérolémiant (p. ex., la simvastatine, l'atorvastatine ou la lovastatine);
- certains antirétroviraux (p. ex., le ritonavir);
- alcool;
- millepertuis (herbe de Saint-Jean);

- aphérese des lipoprotéines de basse densité (sulfate de dextran);
- venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes);
- anesthésiques par inhalation.
- co-trimoxazole (triméthoprim/ sulfaméthoxazole);
- inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (EPN).

Jus de pamplemousse : Vous ne devriez pas boire de jus de pamplemousse si vous prenez TARKA^{MD}.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez TARKA^{MD} exactement comme vous l'a prescrit le médecin. Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour.

Dose habituelle chez l'adulte :

On doit adapter la posologie aux besoins du patient. Votre médecin vous prescrira la quantité de trandolapril et de chlorhydrate de vérapamil dont vous avez besoin. Lorsque les doses adéquates seront atteintes, votre médecin pourrait changer vos médicaments pour vous prescrire TARKA^{MD}, car il peut être plus commode pour vous de prendre seulement un comprimé. TARKA^{MD} doit être pris une fois par jour à la même heure.

La dose habituelle de chlorhydrate de vérapamil en monothérapie chez l'adulte est de 180 à 240 mg par jour.

La dose d'entretien habituelle du trandolapril en monothérapie est de 1 à 2 mg une fois par jour. La dose initiale recommandée pour le trandolapril est de 1 mg une fois par jour.

On doit prendre TARKA^{MD} avec des aliments afin qu'il agisse mieux. Les comprimés à libération prolongée TARKA^{MD} doivent être avalés entiers. On ne doit pas les diviser, les écraser ni les croquer.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop de TARKA^{MD}, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous constatez l'oubli, à moins qu'il soit bientôt temps de prendre l'autre dose. Dans ce cas, ne prenez pas le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Il ne faut jamais doubler une dose pour compenser une dose oubliée.

EFFETS INDÉSIRABLES : MESURES À PRENDRE

Les effets indésirables peuvent comprendre :

- étourdissements;
- somnolence, fatigue, faiblesse, difficulté à dormir;
- toux, sécheresse de la bouche;
- maux de tête;
- douleur abdominale;
- constipation, diarrhée;
- nausées;
- congestion nasale;
- rougeur du visage ou du cou;
- douleurs musculaires ou articulaires;
- gonflement des chevilles;
- éruptions cutanées ou démangeaisons légères;
- picotements au niveau de la peau;
- perte de cheveux;
- impuissance;
- vision trouble;
- anomalie du goût.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous semble particulièrement intense, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

TARKA^{MD} peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins de laboratoire. Votre médecin décidera du moment où effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère. Peut se manifester lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.	✓		
	Augmentation du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse		✓	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
	musculaire et sensation générale de malaise			
Peu fréquent	Douleurs thoraciques, pouls faible, battements du cœur irréguliers, essoufflement			✓
	Fièvre et frissons	✓		
	Angio-œdème et réaction allergique grave : enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales, douleur ou oppression thoracique, difficulté à respirer, perte de conscience.			✓
	Troubles rénaux : changement de la fréquence à laquelle vous urinez, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓	
	Trouble du foie (jaunisse) : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence,		✓	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
douleurs ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers			
Rare	Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignements, fatigue et faiblesse		✓
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, douleurs et symptômes similaires à ceux de la grippe		✓
Fréquence inconnue	Iléus (blocage intestinal) : inconfort abdominal, constipation, nausées et vomissements, particulièrement après les repas, rots excessifs	✓	
	Convulsions : crises avec mouvements incontrôlés		✓
	Bronchospasme : soudaine aggravation de l'essoufflement et de la respiration sifflante		✓

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TARKA^{MD}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez TARKA^{MD} et tous les autres médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez les comprimés à libération prolongée TARKA^{MD} entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne prenez pas vos comprimés après la date d'expiration indiquée sur l'étiquette.

Il est important de conserver les comprimés à libération prolongée TARKA^{MD} dans leur emballage original.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- En visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

La plus récente version de ce document et la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être consultés sur :

www.mylan.ca

ou en communiquant avec BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6, au :
1-844-596-9526

Ce document a été préparé par BGP Pharma ULC.

Dernière révision : le 13 février 2018

Entresto^{MD} et Rasilez^{MD} sont des produits de Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.