

TARKA LP 180 mg/2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Pour un comprimé : Chlorhydrate de vérapamil : 180,00 mg. Trandolapril : 2,00 mg. Excipients : Granulés de vérapamil : cellulose microcristalline, alginate de sodium, povidone K 30, stéarate de magnésium. Granulés de trandolapril : amidon de maïs, povidone K 25, stéarylfumarate de sodium, lactose monohydraté, hypromellose. Pelliculage : hypromellose, hydroxypropylcellulose, macrogol 400, macrogol 6000, docusate de sodium, talc, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E171), oxydes de fer (rouge, jaune, noir) (E172). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé à libération prolongée. **DONNÉES CLINIQUES : INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Hypertension artérielle après échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : 1 comprimé par jour à prendre le matin. Coût du traitement journalier : 0,48 € (boîte de 30) à 0,45 € (boîte de 90). **CONTRE-INDICATIONS : Liées au vérapamil** : Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de : blocs auriculoventriculaires du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré non appareillés ; insuffisance cardiaque non contrôlée ; hypotension artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg) ; dysfonctions sinusales ; enfant, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de sujets ; en association avec le dantrolène (en perfusion), le sultopride (voir rubrique Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Liées au trandolapril** : Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de : 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Grossesse et allaitement) ; hypersensibilité au trandolapril ; antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ; insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/mn). L'association de TARKA à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] $<$ 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Mises en garde spéciales** : Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). **Liées au trandolapril** : Ce médicament EST GENELEMENT DECONSEILLE en cas de : sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique, hyperkaliémie, allaitement, grossesse. Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf rubriques Contre-indications et Grossesse et allaitement). **Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé** : Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés : à doses élevées, chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant. Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces évènements. Toutefois, si un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré. **Angio-œdème (œdème de Quincke)** : Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, trandolapril inclus. Dans de tels cas, le trandolapril doit être arrêté immédiatement et le patient surveillé jusqu'à disparition de l'œdème. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes. L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) doit être administrée rapidement et les autres traitements appropriés doivent être appliqués. La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (cf. Contre-indications). Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. **Hémodialyse** : Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile) chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association. **Précautions d'emploi : Liées au vérapamil : Insuffisance cardiaque** : celle-ci doit être contrôlée avant la mise sous traitement. Dans le cas où un digitalique est prescrit, il est nécessaire : de surveiller étroitement la conduction auriculoventriculaire (effets additifs), de contrôler les concentrations de digoxine et d'adapter la posologie (car le vérapamil peut augmenter de façon importante les concentrations plasmatiques de digoxine). **Bloc auriculoventriculaire du premier degré** : celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration). **Fibrillation/flutter auriculaires + voie accessoire** : le vérapamil peut faciliter la conduction antérograde dans la voie accessoire aboutissant à

une accélération marquée de la fréquence ventriculaire. *Insuffisance hépatique* : la métabolisation est dans ce cas considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5. *Atteinte hépatique* : des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen ont été rarement rapportées chez les patients recevant du vérapamil. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de procéder à un dosage des enzymes hépatiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de manière définitive. *Sujets âgés* : le volume de distribution et la clairance totale sont fortement diminués. Par ailleurs, la biodisponibilité du vérapamil est plus élevée chez ces sujets que chez l'adulte. Il faut donc réduire la posologie et ne l'augmenter que progressivement. **Liées au trandolapril** : *Toux* : Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée. *Enfant* : L'efficacité et la tolérance du trandolapril chez l'enfant n'ont pas été établies. *Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc ...)* : Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée, en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez les patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, de cirrhose oedémato-ascitique ou d'insuffisance cardiaque congestive. Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë. L'hypotension artérielle peut comporter un risque particulier chez les sujets ayant une insuffisance coronaire ou une insuffisance circulatoire cérébrale. Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être progressive. *Sujet âgé* : La fonction rénale et la kaliémie sont appréciées avant le début du traitement. La dose de départ est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, *a fortiori* en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale. *Sujet ayant une athérosclérose connue* : Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à faible posologie. Ne pas interrompre brutalement un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'inhibiteur de l'enzyme de conversion sera ajouté dans un premier temps au bêta-bloquant. *Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)* : Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. *Hypertension rénovasculaire* : Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement. *Autres populations à risque* : Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite. *Anémie* : Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées. Cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Cette baisse est modérée ; elle survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patient, en pratiquant un contrôle hématologique régulier. *Intervention chirurgicale* : En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont à l'origine d'une hypotension. L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée l'avant-veille de l'intervention chirurgicale, notamment pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à durée d'action longue comme le trandolapril. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** : **Liées au vérapamil** : Le vérapamil a des propriétés antiarythmiques et, du point de vue des interactions médicamenteuses, il est à considérer comme tel. Sa coprescription aux antiarythmiques est déconseillée du fait de l'augmentation possible des effets indésirables cardiaques par effets additifs. Son association à un autre antiarythmique est

en effet TRES DELICATE, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. *Association contre-indiquée* : **Dantrolène** (perfusion) (par mesure de prudence) : Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association de vérapamil et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient. **Sultopride** : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. *Associations déconseillées* : **Certains bêta-bloquants indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol)** : Effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire (synergie des effets). **Esmolol** : Association déconseillée en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). **Triazolam** : Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). *Associations nécessitant des précautions d'emploi* : **Lithium** : Risque de neurotoxicité avec éventuellement augmentation de la lithémie. Surveillance clinique et adaptation de la posologie du lithium. **Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques** : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone : Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt. **Carbamazépine** : Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage (inhibition de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine. **Autres bêta-bloquants (sauf esmolol)** : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement. **Rifampicine** : Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt. **Anticholinestésiques** : donépézil, galantamine, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambémonium : Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière. **Atorvastatine, simvastatine** : Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'hypocholestérolémiant, utilisation d'une autre statine. **Buspirone** : Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone (diminution de son métabolisme hépatique) avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire. **Ciclosporine, tacrolimus** : Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique). Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt. **Esmolol** (si la fonction ventriculaire gauche est normale) : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Surveillance clinique et ECG. **Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride)** : **antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide)** ; **antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol)** ; **certains neuroleptiques** : **phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide)** ; **autres** : **bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV**. Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. **Midazolam** : Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le vérapamil. **Digoxine et par extension le deslanoside** : Bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine. Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la digoxinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt. **Erythromycine** : Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine. Surveillance clinique et ECG ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt. *Associations à prendre en compte* : **Clonidine, guanfacine** : Troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets indésirables. **Liées au trandolapril** : Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés. Ce risque est majoré en cas d'association aux médicaments suscités. **Associations déconseillées : Diurétiques épargneurs de potassium** : seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtèrene) : Hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémisants). Association déconseillée sauf s'il existe une hypokaliémie. **Potassium (sels)** : Hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémisants). Association déconseillée sauf s'il existe une hypokaliémie. **Lithium** : Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie. **Estramustine** : Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : AINS (voie générale), y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2 et acide acétylsalicylique (Aspirine) ≥ 3 g/j** : Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS ou à l'Aspirine). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement. **Diurétiques épargneurs de potassium** : seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtèrene) : *Pour en moyenne 25 mg de spironolactone par jour*. Dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque classes III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection inférieure à 35 % et préalablement traitée par l'association IEC + diurétique de l'anse : risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale préalables. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite). **Diurétiques hypokaliémisants** : Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée pré-existante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée (en particulier chez les patients récemment traités par diurétiques, en cas de régime hyposodé, chez les hémodialysés), il faut : soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ; soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie. Surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion. **Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémisants)** : *Décrit pour le captopril, l'énalapril*. L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémisants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline). Renforcer l'autosurveillance glycémique. **Liées à l'association** : *Association faisant l'objet de précautions d'emploi : Baclofène* : Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. **Associations à prendre en compte : Alphabloquants à visée urologique** : alfuzosine, doxazosine, prazosine, térazosine, tamsulosine : Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré. **Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques** : Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). **Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison)** : Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). **Amifostine** : Majoration de l'effet antihypertenseur. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : Grossesse : L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. L'exposition aux IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique Données de sécurité préclinique). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions

d'emploi). **Données liées au vérapamil** : Premier et second trimestres : Les données cliniques sont insuffisantes, bien que les données animales soient rassurantes. Troisième trimestre : Les données animales ainsi que les données cliniques en nombre limité sont rassurantes. **Allaitement** : En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du trandolapril au cours de l'allaitement, le trandolapril est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré. L'allaitement est déconseillé lors de l'utilisation de TARKA LP. Le trandolapril et le vérapamil sont excrétés dans le lait maternel. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges. **EFFETS INDESIRABLES** : **Liés au vérapamil** : Cardiovasculaires : hypotension, bradycardie, bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque congestive. Digestifs : essentiellement constipation. Des atteintes hépatiques cytolytiques et cholestatiques d'origine immuno-allergique à traduction clinique (ictère et/ou douleurs abdominales, malaise, fièvre) ou purement biologique (augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines) réversibles à l'arrêt du traitement ont été rapportées. Ont été rapportés : rarement, des atteintes gingivales de type gonflement léger des gencives, gingivite ou hyperplasie gingivale. Ces atteintes sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement et nécessitent une hygiène bucco-dentaire soignée. Neurologiques : des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec certains inhibiteurs calciques. **Liés au trandolapril** : Au plan clinique : ont été retrouvés : céphalées, asthénie, sensations vertigineuses, malaise ; hypotension, orthostatique ou non (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ; prurit, rash ; nausée, dysgueusie ; toux (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ; exceptionnellement angio-oedème (oedème de Quincke) (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Au plan biologique : augmentation modérée de l'urée et de la créatinine plasmatique, réversible à l'arrêt du traitement. Cette augmentation est plus fréquemment rencontrée en cas de sténose des artères rénales, hypertension artérielle traitée par diurétiques, insuffisance rénale. En cas de néphropathie glomérulaire, l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut occasionner une protéinurie. Hyperkaliémie, habituellement transitoire. Une anémie (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) a été rapportée avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur des terrains particuliers (transplantés rénaux, hémodialysés). **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE** : **Lié au trandolapril** : En cas de surdosage par trandolapril, l'évènement le plus probable est l'hypotension. La dose maximale administrée au cours des essais a été de 16 mg. Il n'y a pas eu de manifestation d'intolérance. Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en decubitus, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique. Le trandolaprilate, forme active du trandolapril, est de surcroît dialysable. **Lié au vérapamil** : En cas de surdosage par vérapamil, peuvent être constatés des troubles conductionnels graves : hypotension marquée, voire choc cardiogénique. L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse). Les troubles conductionnels peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique ; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES** : INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) ET INHIBITEURS CALCIQUES, Code ATC : C09BB10, Trandolapril et inhibiteurs calciques. **Liées au vérapamil** : Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique, c'est-à-dire qu'il diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions. **Au niveau cardiaque** : dépression de l'activité du noeud sinusal ; ralentissement de la vitesse de conduction et allongement des périodes réfractaires au niveau du noeud auriculoventriculaire, proportionnels aux concentrations. Ces effets expliquent que le vérapamil soit le prototype des antiarythmiques de classe IV et qu'il soit efficace sur les troubles du rythme impliquant la jonction auriculoventriculaire. Le vérapamil ne modifie ni la vitesse de conduction ni les périodes réfractaires des oreillettes, du système His-Purkinje, des ventricules, des voies accessoires. Le vérapamil déprime la contractilité du myocarde (effet inotrope négatif). **Au niveau artériel** : le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles. L'abaissement des résistances s'observe dans tous les territoires et entraîne une baisse de la pression artérielle. La bradycardie (habituellement modérée), la dépression de la contractilité, la diminution de la post-charge concourent à une diminution du travail cardiaque et donc à une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde. La vasodilatation coronaire entraîne une augmentation du débit coronaire sans effet de vol. Le débit sanguin rénal est augmenté. Chez la plupart des malades, l'effet dépresseur myocardique est contrebalancé par la diminution de la post-charge et par la mise en jeu réflexe du système sympathique, comme en témoigne l'absence de diminution de l'index cardiaque. Cependant, chez les sujets à fonction cardiaque altérée, une détérioration de la fonction ventriculaire peut se produire en cas de prise de bêta-bloquants ou d'autres médicaments dépresseurs cardiaques. **Liées au trandolapril** : **Mécanisme de**

l'action pharmacologique : Le trandolapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. Il en résulte : une diminution de la sécrétion d'aldostérone ; une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif ; une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique. L'action antihypertensive du trandolapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales. Le trandolapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le trandolaprilate, les autres métabolites étant inactifs. *Caractéristiques de l'activité antihypertensive* : Le trandolapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en decubitus et en orthostatisme. L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 1^{ère} heure et se maintient au moins pendant 24 heures, sans modification du rythme circadien de la pression artérielle. Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80%. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 3 semaines à 1 mois de traitement et se maintient sans échappement. L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle. *Double blocage du système rénine-angiotensine-Aldostérone (SRAA)* : L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique. En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique. L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo. **Liées à l'association** : Les études qui ont été effectuées, que ce soit chez l'animal ou chez le volontaire sain, n'ont pas mis en évidence d'interactions pharmacocinétiques entre vérapamil et trandolapril. L'activité synergique qui a été observée avec les deux produits doit donc être due à leurs effets pharmacodynamiques complémentaires. Au cours des essais cliniques, l'effet antihypertenseur de l'association s'est montré plus important que celui de chacun de ses composants utilisés seuls. Dans les essais à long terme, la sécurité d'emploi et la tolérance de l'association se sont révélées aussi satisfaisantes que celles de chacun des composants utilisés seuls. TARKA n'a pas eu d'effet sur les taux lipidiques, la glycémie, l'uricémie ni la créatininémie. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : Liée au vérapamil** : Le vérapamil sous forme à libération prolongée, administré par voie orale : est absorbé à plus de 90%, subit un intense effet de premier passage hépatique expliquant sa faible biodisponibilité absolue (20 à 35%). Le pic de concentration est établi en 6 heures environ. La demi-vie apparente d'élimination est d'environ 11 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 90%. La très forte métabolisation hépatique conduit à de nombreux métabolites (plus de 12) dont le plus important est le norvérapamil qui peut atteindre, à l'équilibre, des concentrations voisines de celles de la substance mère. Il s'agit d'un métabolite actif. L'élimination, presque exclusivement sous forme de métabolites, est rénale pour 70%, digestive pour 20 à 25%. **Liées au trandolapril** : Par voie orale, le trandolapril est rapidement absorbé. La quantité absorbée représente 40 à 60% de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments. Il est hydrolysé en trandolaprilate qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La quantité de trandolaprilate formée n'est pas modifiée par la prise d'aliments. Le pic de concentrations plasmatiques du trandolaprilate est atteint en 4 à 6 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 80%. Il se fixe avec une forte affinité et de façon saturable sur l'enzyme de conversion. La majeure partie du trandolaprilate circulant est par ailleurs fixée à l'albumine de façon non saturable. Après administration répétée de trandolapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre est atteint en 4 jours en moyenne, chez l'hypertendu ou chez l'insuffisant cardiaque. La demi-vie effective d'accumulation du trandolaprilate est comprise entre 16 et 24 heures. Le trandolaprilate éliminé dans les urines sous forme inchangée représente 10 à 15% de la dose administrée. Après administration orale de produit marqué chez l'homme, 33% de la radioactivité sont retrouvés dans les urines

et 66% dans les fèces. Chez l'insuffisant rénal, la clairance rénale du trandolaprilate est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Les concentrations plasmatiques de trandolaprilate sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min. Chez le cirrhotique, la cinétique du trandolapril ne nécessite pas d'ajustement posologique particulier. Il existe un passage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le placenta. **Liées à l'association** : La prise de ce comprimé au cours du repas augmente légèrement, mais significativement, l'exposition au vérapamil et à son métabolite actif, le norvérapamil. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : DUREE DE CONSERVATION** : 2 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** : A conserver à une température inférieure à 25°C. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : 3400937125574 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Prix : 13,40 €. 3400937136860 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Prix : 37,87 €. Remboursé Séc. Soc. à 65% - Agréé Coll. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Mylan Medical SAS, 42, rue Rouget de Lisle, 92150 Suresnes. Information Médicale : 01 46 25 85 00. **DATE DE REVISION** : Octobre 2015 V16/02.

TARKA LP 240 mg/2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée. TARKA LP 240 mg/4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée : TARKA LP 240 mg/2 mg : chlorhydrate de vérapamil : 240,00 mg, trandolapril : 2,00 mg. TARKA LP 240 mg/4 mg : chlorhydrate de vérapamil : 240,00 mg, trandolapril : 4,00 mg. Excipient : Granulés de vérapamil : cellulose microcristalline, alginate de sodium, povidone K 30, stéarate de magnésium. Granulés de trandolapril : amidon de maïs, povidone K 25, fumarate de stéaryle sodique, **lactose monohydraté**, hypromellose. Pelliculage : hypromellose, hydroxypropylcellulose, macrogol 400, macrogol 6000, docusate de sodium, talc, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé à libération prolongée. TARKA LP 240 mg/2 mg : comprimé ovale de couleur ocre. TARKA LP 240 mg/4 mg : comprimé ovale de couleur rouge-brun. **DONNEES CLINIQUES : INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : TARKA LP 240 mg/2 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 240 mg de vérapamil en monothérapie, chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses. TARKA LP 240 mg/4 mg est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients dont la pression artérielle est normalisée par les deux composants pris en association libre, à ces doses. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : TARKA LP est administré par voie orale à la posologie d'un comprimé par jour à prendre le matin, de préférence à heure fixe, au moins une demi-heure avant le petit déjeuner. Enfant et adolescent : TARKA LP n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de patients (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Patient âgé : la biodisponibilité de TARKA LP étant plus importante chez les patients âgés hypertendus que chez les sujets plus jeunes, certains patients âgés ont présenté un effet antihypertenseur majoré (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques). Insuffisance rénale sévère : TARKA LP est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) en raison de la nécessité d'ajuster la dose de trandolapril et en cas de dialyse, le vérapamil n'étant pas dialysable (voir rubriques Contre-indications et Propriétés pharmacodynamiques). Insuffisance hépatique sévère : une adaptation posologique des deux principes actifs étant nécessaire, TARKA LP n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère et est contre-indiqué en cas de cirrhose hépatique avec ascite (voir rubriques Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques). **Coût du traitement journalier** : TARKA LP 240 mg/2 mg : 0,40 € (boîte de 90) à 0,44 € (boîte de 30). TARKA LP 240 mg/4 mg : 0,51 € (boîte de 90) à 0,55 € (boîte de 30). **CONTRE-INDICATIONS** : Liées aux deux constituants : ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : hypersensibilité à l'un des constituants, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/mn), dialyse (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques), cirrhose hépatique avec ascite (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Liées au vérapamil : ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : bloc auriculoventriculaire du 2ème ou du 3ème degré non appareillé, choc cardiogénique, insuffisance cardiaque congestive, hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg), dysfonction sinusale, fibrillation auriculaire/flutter auriculaire associé à un syndrome de Wolff-Parkinson-White, en association avec (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) : l'aliskiren, le dantrolène (en perfusion), le sertindole, le millepertuis. Liées au trandolapril : ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de : antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, 2ème et 3ème trimestres de grossesse (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Grossesse et allaitement), angio-œdème héréditaire ou idiopathique. L'association de TARKA à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60

ml/min/1,73 m²) (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :**

Communes aux deux constituants : *Altération de la fonction hépatique :* En cas d'insuffisance hépatique, la métabolisation du vérapamil est considérablement ralentie ; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. La posologie doit être fortement diminuée, par exemple par un facteur 5. Le trandolapril étant transformé en métabolite actif dans le foie, ce traitement nécessite des précautions particulières et une surveillance étroite. Une adaptation posologique des deux principes actifs étant nécessaire, TARKA LP n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère. Les IEC ont été rarement associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite qui peut évoluer jusqu'à une nécrose fulminante hépatique et (parfois) à un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Chez les patients recevant du vérapamil, des atteintes cytolytiques et cholestatiques d'origine immunoallergique, accompagnées ou non de symptômes cliniques à type de malaise, fièvre, ictère et/ou douleurs du quadrant supérieur droit de l'abdomen ont été rarement rapportées. Si de tels symptômes apparaissent, il est recommandé de doser les enzymes hépatiques. En cas d'élévation des enzymes hépatiques et à plus forte raison, en cas d'ictère, le traitement par TARKA LP doit être interrompu de manière définitive. *Patient âgé :* TARKA LP a été étudié chez un nombre limité de patients hypertendus âgés. Les données de pharmacocinétique montrent que la biodisponibilité de TARKA LP est supérieure chez les patients âgés par rapport aux sujets plus jeunes. Certains patients âgés peuvent présenter un effet antihypertenseur majoré. L'évaluation de la fonction rénale en début de traitement est recommandée. *Enfant et adolescent de moins de 18 ans :* TARKA LP n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, en l'absence de travaux cliniques effectués sur cette catégorie de patients (voir rubrique Posologie et mode d'administration). *Allaitement :* L'allaitement est déconseillé durant le traitement par TARKA LP (voir rubrique Grossesse et allaitement). *Lactose :* Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). *Liées au vérapamil :* *Bloc auriculoventriculaire du premier degré :* Celui-ci peut être majoré et conduire à un bloc complet (en particulier au pic de concentration). Utiliser TARKA LP avec précaution. *Bradycardie :* Utiliser TARKA LP avec précaution. *Associations déconseillées :* L'utilisation de TARKA LP est déconseillée en cas de traitement concomitant par les bêta-bloquants, par l'esmolol en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche et par le triazolam (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). *Liées au trandolapril :* *Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc...) :* Chez les patients hypertendus sans complication, une hypotension symptomatique est rarement observée après la première administration ou après une augmentation de la dose. Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée dans certaines conditions, en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé, dialyse, diarrhées ou vomissements), en cas de sténose artérielle rénale, de cirrhose œdémato-ascitique ou d'insuffisance cardiaque congestive. Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë. L'hypotension artérielle peut comporter un risque particulier chez les sujets ayant une insuffisance coronaire ou une insuffisance circulatoire cérébrale (par exemple, risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral). Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit être réalisée sous stricte surveillance médicale et de façon progressive. En cas d'hypotension artérielle ou d'insuffisance rénale durant le traitement, une diminution de la posologie ou l'arrêt du trandolapril peut être nécessaire. Si une hypotension survient, le patient doit être mis en position couchée et si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium isotonique. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra généralement être poursuivi sans problème une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. *Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :* Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacodynamiques). Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. *Hypertension rénovasculaire :* Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les IEC peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein fonctionnellement unique sont traités avec des IEC. La perte de la fonction

rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement sera initié sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses puis avec une augmentation progressive de la posologie et un contrôle de la fonction rénale. Le traitement par diurétique étant un facteur supplémentaire de risque, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale ainsi que la kaliémie doivent être surveillées pendant les premières semaines de traitement.

Insuffisance rénale : Certains patients hypertendus sans altération rénale préexistante ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque le trandolapril a été prescrit en même temps qu'un diurétique. Une protéinurie peut être observée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque ou une sténose bilatérale des artères rénales ou sténose de l'artère sur rein unique, il y a un risque d'altération de la fonction rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement, cette altération de la fonction rénale est réversible après l'arrêt du traitement.

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

Surveillance de la fonction rénale : La fonction rénale du patient doit être surveillée avant l'initiation du traitement puis au cours du traitement. Une protéinurie peut être observée chez des patients présentant une altération de la fonction rénale ou en cas d'administration de doses relativement élevées d'IEC.

Angio-œdème (œdème de Quincke) : Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, trandolapril inclus. Dans de tels cas, le trandolapril doit être arrêté immédiatement et le patient surveillé jusqu'à disparition de l'œdème. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes. L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) doit être administrée rapidement et les autres traitements appropriés doivent être appliqués. La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (voir rubrique Contre-indications). Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. Il a été rapporté une incidence plus élevée d'angio-œdème sous IEC dans la population noire par rapport aux autres races. Un angio-œdème intestinal a été très rarement rapporté chez des patients traités par IEC. Ces patients ont présenté des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements) ; dans certains cas, il n'y avait pas d'angio-œdème de la face préalable et les taux de C-1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué par différents moyens incluant le scanner, l'échographie ou lors d'une intervention chirurgicale et les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'IEC. L'angio-œdème intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel des patients sous IEC présentant des douleurs abdominales (voir rubrique Effets indésirables).

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

Hyperkaliémie : Des augmentations de la kaliémie ont été observées chez certains patients traités par IEC, trandolapril inclus. Les facteurs augmentant le risque de présenter une hyperkaliémie comprennent une insuffisance rénale, une dégradation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), un diabète, des événements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et prise concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : spironolactone, éplérénone, triamtérene ou amiloride), de suppléments potassiques ou de sels de remplacement contenant du potassium ou de médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple, héparine). L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium ou de sels de remplacement contenant du potassium en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale peut induire une augmentation importante du potassium sérique. L'hyperkaliémie peut entraîner des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de trandolapril et de l'un des médicaments mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être administrés avec précaution et sous contrôle fréquent de la kaliémie (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique : Comme tous les vasodilatateurs, les IEC doivent être prescrits avec précaution chez les patients ayant une sténose de la valve mitrale et une obstruction du débit ventriculaire gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé : Des IEC ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés : à doses élevées, chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant. La neutropénie est réversible après l'arrêt de l'IEC.

Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements. Toutefois, si un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré. Le trandolapril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une maladie du collagène vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procainamide ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, particulièrement en cas d'insuffisance rénale pré-existante. Chez ces patients, un contrôle régulier des leucocytes et des protéines urinaires doit être réalisé. **Anémie** : Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées. Cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des IEC. Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patients, en pratiquant un contrôle hématologique régulier. **Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères** : Rarement, des patients recevant des IEC lors de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque désensibilisation. **Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL** : Rarement, des patients recevant des IEC lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse. **Patients diabétiques** : Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par l'IEC (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Différences ethniques** : Comme avec les autres IEC, le trandolapril peut être moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients de race noire que chez les autres, en raison d'une prévalence plus élevée de faibles taux de rénine dans la population hypertendue de race noire. **Grossesse** : Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques Contre-indications et Grossesse et allaitement). **Associations déconseillées** : L'utilisation de TARKA LP est déconseillée en cas de traitement concomitant par les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, le lithium et l'estramustine (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** : **Liées à l'association** : **Associations déconseillées** : **Lithium** : Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage de cette association est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** : **Baclofène** : Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. **Associations à prendre en compte** : **Alphabloquants à visée urologique** : **alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine** : Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré. **Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques** : Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. **Antihypertenseurs alpha -bloquants (prazosine, trimazosine, urapidil)** : Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes** : Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). **Amifostine** : Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. **Dérivés nitrés et apparentés** : Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. **Liées au vérapamil** : **Médicaments antiarythmiques** : De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique, mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG. L'association d'antiarythmiques donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidines, sotalol...) est contre-indiquée. L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques. L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG. **Médicaments bradycardisants** : De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques... etc. **Associations contre-indiquées (voir rubrique Contre-indications)** : **Aliskiren** : Augmentation des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables. **Dantrolène (perfusion) (par mesure de prudence)** : Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association de vérapamil et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène

sans inconvénient. Sertindole : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Millepertuis : Réduction importante des concentrations de vérapamil, avec risque de perte de son effet thérapeutique. **Associations déconseillées (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)** : Bêta-bloquants (sauf esmolol) : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement. Esmolol, en cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Triazolam : Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** : Esmolol, si la fonction ventriculaire gauche est normale : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Surveillance clinique et ECG. Médicaments donnant des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide); antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol); certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine,), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide, fluphenazine, pipamperone, pipotiazine, zuclopenthixole), autre : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, mizolastine, moxifloxacine, méthadone, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone : Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt. Atorvastatine, simvastatine : Risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction. Buspirone : Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique par le vérapamil avec augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire. Digoxine : Bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire, par majoration des effets de la digoxine sur l'automatisme et la conduction et par diminution de l'élimination rénale et extrarénale de la digoxine. Surveillance clinique, ECG et éventuellement de la digoxinémie; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par le vérapamil et après son arrêt. Erythromycine (voir aussi médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes pour érythromycine IV) : Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine. Surveillance clinique et ECG ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt. Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus) : Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (diminution de son métabolisme hépatique) et majoration du risque de gingivopathie. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt. Midazolam : Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par le vérapamil. Rifampicine : Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt. **Associations à prendre en compte** : Clonidine, guanfacine : Troubles de l'automatisme et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par addition des effets indésirables. Doxorubicine : Risque de majoration de la toxicité de la doxorubicine par augmentation de ses concentrations plasmatiques. Liées au trandolapril : Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques). Médicaments hyperkaliémiants : Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par

exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Associations déconseillées : Diurétiques épargneurs de potassium : seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamterène) : Hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants) sauf s'il existe une hypokaliémie.

Potassium (sels) : Hyperkaliémie (potentiellement létale) surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants) sauf s'il existe une hypokaliémie.

Estramustine : Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

Acide acétylsalicylique : Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou <3 g par jour) : Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

AINS : Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

Diurétiques hypokaliémiants : Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée pré-existante. Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut : soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ; soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie. Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC.

Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiant) : Décrit pour le captopril, l'énalapril : L'utilisation des IEC peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiant. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline). Renforcer l'autosurveillance glycémique.

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

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse : Données liées au trandolapril : L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. L'exposition aux IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique Données de sécurité préclinique). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Données liées au vérapamil : Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du vérapamil lorsqu'il est administré pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vérapamil pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse. Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'utilisation du vérapamil au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier à ce jour. En conséquence, l'utilisation du vérapamil au cours du troisième trimestre de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

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

déconseillé lors de l'utilisation de TARKA LP (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), le trandolapril et le vérapamil étant excrétés dans le lait maternel. Le passage du vérapamil dans le lait maternel est faible. Cependant, compte-tenu des propriétés pharmacologiques du produit, l'allaitement est déconseillé. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges ou de fatigue. **EFFETS INDESIRABLES** : La tolérance de TARKA LP a été évaluée et est conforme à celle attendue pour chacun des principes actifs ou chacune des classes médicamenteuses. Les événements les plus fréquents étaient la toux, les céphalées, la constipation, les vertiges, les sensations de vertiges et les flushes. Les événements indésirables présentés dans le tableau ci-dessous sont ceux rapportés par la notification spontanée ou observés au cours des études cliniques. Les événements indésirables sont listés selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquence : Très fréquents : $\geq 1/10$, fréquents : $\geq 1/100$ et $< 1/10$, peu fréquents : $\geq 1/1000$ et $< 1/100$, rares : $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$, très rares : $< 1/10\ 000$. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système Classe Organe	Fréquence	Evénements indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rares	leucopénie pancytopenie thrombocytopenie
Affections du système immunitaire	Peu fréquents	réaction allergique non spécifique
	Très rares	augmentation des gammaglobulines réaction d'hypersensibilité non spécifique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquents	hyperlipidémie
	Rares	anorexie
Affections psychiatriques	Peu fréquents	somnolence
	Très rares	agression anxiété dépression nervosité
Affections du système nerveux	Fréquents	sensations vertigineuses vertiges
	Peu fréquents	tremblements
	Rares	collapsus
	Très rares	troubles de l'équilibre insomnie paresthésie ou hyperesthésie syncope ou insuffisance circulatoire aiguë avec perte de conscience troubles du goût faiblesse
Affections oculaires	Très rares	vision trouble / anormale
Affections cardiaques / Affections vasculaires	Fréquents	flush
	Peu fréquents	bloc auriculoventriculaire du 1er degré, palpitations
	Très rares	angor fibrillation auriculaire bloc auriculoventriculaire complet bloc auriculoventriculaire non spécifique bradycardie arrêt cardiaque hémorragie cérébrale œdèmes périphériques œdèmes non spécifiques insuffisance cardiaque hypotension y compris hypotension orthostatique ou avec variation tensionnelle (voir aussi rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquents	toux
	Très rares	asthme bronchite

		dyspnée congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquents	constipation
	Peu fréquents	douleurs abdominales diarrhées nausées troubles gastro-intestinaux non spécifiques
	Très rares	sécheresse buccale pancréatite vomissements
Affections hépatobiliaires	Très rares	cholestase hépatite augmentation des γ GT augmentation des LDH augmentation de la lipase ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquents	œdème de la face prurit rash augmentation de la sueur
	Rares	alopécie herpes simplex troubles cutanés non spécifiques
	Très rares	œdème angioneurotique (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) érythème polymorphe exanthème ou dermatite psoriasis urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rares	arthralgie myalgie myasthénie
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquents	polyurie
	Très rares	insuffisance rénale aiguë (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rares	gynécomastie impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquents	céphalées
	Peu fréquents	douleurs thoraciques
	Très rares	fatigue ou asthénie
Investigations	Peu fréquents	valeurs biologiques de la fonction hépatique anormales
	Rares	hyperbilirubinémie
	Très rares	augmentation des phosphatases alcalines augmentation de la kaliémie augmentation des transaminases

Les événements indésirables suivants n'ont pas été observés avec TARKA LP ; cependant, ces événements sont généralement rapportés avec les IEC : Affections hématologiques et du système lymphatique : diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite et, au cas par cas agranulocytose. Des cas d'anémies hémolytiques isolées ont été rapportés chez les patients présentant un déficit congénital en G6PD. Affections psychiatriques : occasionnellement confusion. Affections du système nerveux : rarement, troubles du sommeil. Affections de l'oreille et du labyrinthe : rarement, problème d'équilibre, acouphènes. Affections cardiaques/Affections vasculaires : des cas individuels d'arythmies, d'infarctus du myocarde et d'accidents ischémiques transitoires ont été rapportés avec les IEC associés à une hypotension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : rarement, sinusites, rhinites, glossites, et bronchospasmes. Affections gastro-intestinales : occasionnellement, troubles de la digestion. Des cas individuels d'iléus ont été rapportés. Affections hépatobiliaires : cas individuels d'ictère cholestatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : occasionnellement, réactions allergiques et d'hypersensibilité telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermoïde toxique. Ces syndromes sont accompagnés de fièvre, myalgies, arthralgies, éosinophilie et/ou augmentation des anticorps antinucléaires. Investigations : l'augmentation de l'urémie et de la créatininémie plasmatique peut survenir notamment en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire. Ces augmentations sont, cependant,

réversibles à l'arrêt du traitement. Des cas d'hypotension symptomatique ou sévère sont survenus occasionnellement après initiation d'un traitement par IEC. Ces événements surviennent spécialement chez certaines populations à risque telles les patients avec une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Les événements indésirables suivants n'ont pas été observés avec TARKA LP ; cependant, ces événements sont généralement rapportés avec les inhibiteurs des canaux calciques de type phénylalkylamine : Affections du système nerveux : dans certains cas, il peut être observé des symptômes extrapyramidaux (Maladie de Parkinson, choréo-athétose, syndrome dystonique). L'expérience a montré que ces symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement. Des cas isolés d'exacerbation de myasthénie grave, syndrome de Lambert-Eaton et des cas de dystrophies musculaire de Duchenne avancés ont été rapportés. Affections gastro-intestinales : des cas extrêmement rares d'hyperplasie gingivale ont été rapportés lors de traitements à long terme. Ces cas sont réversibles à l'arrêt du traitement. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : des observations de syndrome de Stevens-Johnson et érythromélgie ont été décrites. Des cas isolés d'allergie cutanée de type érythème ont été rapportés. Affections des organes de reproduction et du sein : des cas d'hyperprolactinémie et de galactorrhée ont été décrits. Une hypotension excessive chez des patients présentant un angor ou une pathologie cérébrovasculaire traités par vérapamil peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE** : Lié au vérapamil : En cas de surdosage par vérapamil, peuvent être constatés des troubles conductifs graves : hypotension marquée, bradycardie entraînant un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré et une pause sinusale voire choc cardiogénique. Certains surdosages ont pu être d'évolution fatale. L'absorption du vérapamil au niveau du tractus gastro-intestinal doit être évitée grâce à un lavage gastrique, à l'administration de charbon activé et d'un laxatif. L'antidote est représenté par l'isoprénaline (voie intraveineuse). Les troubles conductifs peuvent bénéficier d'un entraînement électrosystolique; le glucagon et les sels de calcium peuvent être utilisés en cas de choc cardiogénique. En raison d'une possible absorption retardée du vérapamil à libération prolongée, les patients doivent être hospitalisés pour mise en observation pendant 48 heures. Le chlorhydrate de vérapamil ne peut pas être éliminé par hémodialyse. Lié au trandolapril : Il existe peu de données concernant le surdosage chez l'homme. Le tableau clinique serait vraisemblablement dominé par : hypotension sévère, choc, tachycardie ou bradycardie et insuffisance rénale. La dose maximale administrée au cours des essais a été de 16 mg. Il n'y a pas eu de manifestation d'intolérance. Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en decubitus, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de soluté isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique. Un traitement par injection d'angiotensine II et/ou par administration intraveineuse de catécholamines peut également être envisagé. Si l'ingestion est récente, il est nécessaire de prendre les mesures nécessaires pour éliminer le trandolapril (vomissement, lavage gastrique, administration d'adsorbants et de sulfate de sodium). Un entraînement électro-systolique est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les concentrations des électrolytes et de la créatinine doivent être surveillés régulièrement. Le trandolaprilate, forme active du trandolapril, est de surcroît dialysable.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES : Classe pharmacothérapeutique : Association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un antagoniste calcique sélectif à effets cardiaques directs/Dérivé de la phénylalkylamine, code ATC : C08DA51. Liées au vérapamil : Le vérapamil est un antagoniste calcique spécifique, c'est-à-dire qu'il diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux concentrations représentatives des concentrations thérapeutiques, les mouvements des autres ions. Au niveau cardiaque : - dépression de l'activité du nœud sinusal. - ralentissement de la vitesse de conduction et allongement des périodes réfractaires au niveau du nœud auriculoventriculaire, proportionnels aux concentrations. Ces effets expliquent que le vérapamil soit le prototype des antiarythmiques de classe IV et qu'il soit efficace sur les troubles du rythme impliquant la jonction auriculoventriculaire. - le vérapamil ne modifie ni la vitesse de conduction ni les périodes réfractaires des oreillettes, du système His-Purkinje, des ventricules, des voies accessoires - Le vérapamil déprime la contractilité du myocarde (effet inotrope négatif). Au niveau artériel : - le vérapamil entraîne une relaxation et s'oppose à la contraction des fibres musculaires lisses artérielles. L'abaissement des résistances s'observe dans tous les territoires et entraîne une baisse de la pression artérielle. La bradycardie (habituellement modérée), la dépression de la contractilité, la diminution de la post-charge concourent à une diminution du travail cardiaque et donc à une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde. La vasodilatation coronaire entraîne une augmentation du débit coronaire sans effet de vol. Le débit sanguin rénal est augmenté. Chez la plupart des malades, l'effet dépresseur myocardique est contrebalancé par la diminution de la post-charge et par la mise en jeu réflexe du système sympathique, comme en témoigne l'absence de diminution de l'index cardiaque. Cependant, chez les sujets à fonction cardiaque altérée, une détérioration de la fonction ventriculaire peut se produire en cas de prise de bêta-bloquants ou d'autres médicaments dépresseurs cardiaques. Liées au trandolapril : Mécanisme de

l'action pharmacologique : Le trandolapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. Il en résulte : une diminution de la sécrétion d'aldostérone ; une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif ; une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique. L'action antihypertensive du trandolapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales. Le trandolapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le trandolaprilate, les autres métabolites étant inactifs. *Caractéristiques de l'activité antihypertensive* : Le trandolapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en decubitus et en orthostatisme. L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 1^{ère} heure et se maintient au moins pendant 24 heures, sans modification du rythme circadien de la pression artérielle. Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est élevé : il se situe aux environs de 80%. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout de 3 semaines à 1 mois de traitement et se maintient sans échappement. L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle. *Double blocage du système rénine-angiotensine-Aldostérone (SRAA)* : L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique. En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique. L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo. Liées à l'association : L'activité synergique qui a été observée avec les deux produits est due à leurs effets pharmacodynamiques complémentaires. Au cours des essais cliniques, l'effet antihypertenseur de l'association s'est montré supérieur à celui de chacun de ses composants utilisé seul. Dans les essais à long terme, la tolérance de l'association s'est révélée aussi satisfaisante que celle de chacun des composants utilisés seul. TARKA LP a eu un effet neutre sur le profil métabolique. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** : Liée au vérapamil : Le vérapamil sous forme à libération prolongée, administré par voie orale : est absorbé à plus de 90%. L'alimentation, et en particulier une alimentation riche en graisses diminue la biodisponibilité du vérapamil. L'AUC est diminuée en moyenne de 15% et la C_{max} d'environ 40%. Il est recommandé de prendre TARKA LP au moins une demi-heure avant le petit déjeuner (voir rubrique posologie et mode d'administration). Il subit un intense effet de premier passage hépatique expliquant sa faible biodisponibilité absolue (20 à 35%). La très forte métabolisation hépatique conduit à de nombreux métabolites (plus de 12) dont le plus important est le nor-vérapamil qui peut atteindre, à l'équilibre, des concentrations voisines de celles de la substance mère. Il s'agit d'un métabolite actif. Le pic de concentration est établi en 6 heures environ ; la demi-vie apparente d'élimination est d'environ 11 heures ; la liaison aux protéines plasmatiques est de 90% ; l'élimination, presque exclusivement sous forme de métabolites, est rénale pour 70%, digestive pour 20 à 25%. En cas d'atteinte hépatique, la métabolisation du vérapamil est considérablement ralentie; la demi-vie apparente d'élimination est très allongée. Le vérapamil n'est pas dialysable. Liées au trandolapril : Par voie orale, le trandolapril est rapidement absorbé. La quantité absorbée représente 40 à 60% de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments. Il est hydrolysé en trandolaprilate qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La quantité de trandolaprilate formée n'est pas modifiée par la prise d'aliments. Le pic de concentration plasmatique du trandolaprilate est atteint en 4 à 6 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 80%. Il se fixe avec une forte affinité et de façon saturable sur l'enzyme de conversion. La majeure partie du trandolaprilate circulant est par ailleurs fixée à l'albumine de façon non saturable. Après administration répétée de trandolapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre est atteint en 4 jours en moyenne, chez l'hypertendu ou chez l'insuffisant cardiaque. La demi-vie

effective d'accumulation du trandolaprilate est comprise entre 16 et 24 heures. Le trandolaprilate éliminé dans les urines sous forme inchangée représente 10 à 15% de la dose administrée. Après administration orale de produit marqué chez l'homme, 33% de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 66% dans les fèces. Chez l'insuffisant rénal, la clairance rénale du trandolaprilate est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Les concentrations plasmatiques de trandolaprilate sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 ml/min. En cas de cirrhose hépatique, les concentrations plasmatiques de trandolaprilate sont 10 fois supérieures à celles obtenues chez le volontaire sain. Les concentrations plasmatiques et l'élimination rénale du trandolaprilate sont également majorées chez le patient cirrhotique, quoiqu'à un degré moindre. **Liées à l'association** : Les études qui ont été effectuées chez le volontaire sain, n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre le vérapamil et le trandolapril. La biodisponibilité de TARKA LP est supérieure chez les patients âgés que chez les sujets plus jeunes. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE** : Des effets de toxicité systémique ont été observés chez l'animal, mais à des expositions suffisamment en excès par rapport à l'exposition maximale chez l'homme pour pouvoir considérer comme négligeable le risque en clinique. Les essais de génotoxicité n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme. Des études chez l'animal ont montré que les IEC ont tendance à avoir un effet délétère sur le développement foetal tardif, pouvant entraîner un décès du fœtus et des anomalies congénitales, notamment du crâne. Une fœtotoxicité, un retard de croissance intra-utérine et une persistance du canal artériel ont également été rapportés. Ces anomalies sont probablement dues en partie à l'activité pharmacologique de ces principes actifs et pourraient être liées à l'oligoamnios induit par les IEC. Ces anomalies doivent également être en partie dues à l'ischémie résultant de l'hypotension maternelle et aux diminutions du débit sanguin fœto-placentaire et de l'apport en oxygène et en nutriments du fœtus. Il n'a pas été mis en évidence de potentiel tumorigène soit avec le trandolapril, soit avec le vérapamil. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : DUREE DE CONSERVATION** : 2 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** : 30 et 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : **TARKA LP 240 mg/2 mg** : 3400939314204 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Prix : 12,23 €. 3400939314433 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Prix : 33,36 €. **TARKA LP 240 mg/4 mg** : 3400939316963 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Prix : 15,39 €. 3400939317106 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Prix : 43,46 €. Remb. Séc. Soc. à 65% - Agréé Coll. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Mylan Medical SAS, 42, rue Rouget de Lisle, 92150 Suresnes. Information Médicale : 01 46 25 85 00. **DATE DE REVISION** : Octobre 2015 V16/01.