KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VERAPİN 180 mg/2 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler:
Her film tablet, 180 mg sürekli salım formunda verapamil hidroklorür ve 2 mg trandolapril içerir.

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat.....153.00 mg
Sodyum aljinat.....112.50 mg
Sodyum stearil fumarat.....2.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet.
Pembe renkli, oval, bikonveks, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VERAPİN, hipertansiyon tedavisinde endikedir. Monoterapinin yeterli olmadığı durumlarda kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Yetişkinler:
VERAPİN, tek başına ya da diğer antihipertansif ajanlarla kombine olarak kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Pozoloji
Önerilen doz, günde bir kez, sabahları kahvaltıdan önce, kahvaltıyla birlikte ya da kahvaltıdan sonra alınan bir VERAPİN film tablet'tir.

Uygulama sıklığı ve süresi
Günde bir kez. Hipertansiyon kronik bir hastalık olduğu için, VERAPİN genellikle uzun süreler reçete edilen bir ilaçtır ve kullanım süresi tedavi eden doktorun görüşüne bağlıdır.

Uygulama şekli

VERAPİN film tablet bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz uyarlaması önerilmektedir. Orta dereceli renal bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde ise kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4).

Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/543/verapin-180-2-mg-28-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09BB10

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar gündeme getirilmelidir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda özel bir dikkat ve yakından gözlem gereklidir. Ağır karaciğer bozukluğunda kullanılması önerilmemektedir ve karaciğer sirozu ile birlikte asidi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4).

Pediyatrik popülasyon: VERAPİN çocuklarda ve adolesanlarda (<18 yaş) kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon: VERAPİN sadece kısıtlı sayıda yaşlı hipertansif hasta üzerinde incelenmiştir.

Farmakokinetik veriler VERAPİN'in sistemik yararlanımının, genç hipertansiflere kıyasla yaşlılarda daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bazı yaşlı hastalarda kan basıncını azaltıcı etki diğerlerindekinden daha güçlü olabilir. Tedavi başlangıcında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4.)

4.3 Kontrendikasyonlar

VERAPİN kullanımı aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Trandolapril ya da herhangi başka bir ADE inhibitörü ve/veya verapamile karşı, ayrıca ilacın içinde bulunan yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlık,
- Daha önce bir ADE inhibitör tedavisiyle ilişkili anjiyonörotik ödem öyküsü,
- Herediter/idiyopatik anjiyonörotik ödem,
- Kardiyojenik şok,
- Yakın geçmişte komplikasyonlu miyokard enfarktüsü,
- Pacemaker olmaksızın ikinci ya da üçüncü derece AV blok,
- SA blok,
- Pacemaker olmaksızın hasta sinüs sendromu,
- Konjestif kalp yetmezliği,
- Atrium ve ventriküller arası bir aksesuar iletim yolu ile ilişkili atriyal fibrilasyon/flatter (örn. Wolff-Parkinson-White sendromu, Lown-Ganong-Levine sendromu),
- İvabradin ile kombinasyon,
- Ağır böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi < 30 ml/dk),
- Diyaliz,
- Karaciğer sirozu ile birlikte asit,
- Aort ya da mitral stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati,
- Primer aldosteronizm,
- Gebelik,
- Çocuklarda ve adolesanlarda kullanım (< 18 yaş),
- IV beta adrenoreseptör antagonistler ile eş zamanlı kullanımı (yoğun bakım ünitesi hariç),
- VERAPİN ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Semptomatik hipotansiyon:
VERAPİN, belirli koşullar altında zaman zaman semptomatik hipotansiyona yol açabilir. Bu risk uyarılmış bir renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine sahip (örn. diüretik kullanımı, düşük sodyumlu diyet, diyaliz, diyare veya kusmaya bağlı hacim ya da tuz eksikliği; sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, renovasküler hipertansiyon) olan hastalarda yüksektir.

Bu gibi hastalarda öncelikle hacim ya da tuz eksikliğinin düzeltilmesi gerekir ve tedavi tercihen bir hastane ortamında başlatılmalıdır. Titrasyon sırasında hipotansiyon geçiren hastalar sırt üstü

yatırılmalıdır; bu gibi hastalarda oral sıvı desteği ya da intravenöz fizyolojik serum uygulamasıyla hacim genişletilmesine gerek duyulabilir. Kan hacmi ve basıncı etkili bir şekilde düzeltildikten sonra VERAPİN tedavisine genellikle devam edilebilir.
İskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı olan hastalarda da kan basıncında aşırı düşüş miyokard enfarktüsü ya da serebrovasküler olaya yol açabileceğinden, tedaviye başlarken ve doz ayarlaması yapılırken yakın takip gerekir.

Kalp yetmezliği:
Önceden kalp yetmezliği episodu geçirmiş hastalarda VERAPİN ile tedaviye başlanmadan önce ejeksiyon fraksiyonu % 35'in üzerinde olmalıdır ve kalp yetmezliğinin tedavisi uygun biçimde sürdürülmelidir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:
Orta derecede ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3).
VERAPİN renal disfonksiyonlu hastalarda hiperkalemi oluşturabilir.

Özellikle önceden beri böbrek fonksiyon bozukluğu ya da konjestif kalp yetmezliği olan hastaların böbrek fonksiyonlarında akut kötüleşme (akut böbrek yetmezliği) ortaya çıkabilir. Verapamil hemodiyaliz ile uzaklaştırılamaz.

Renovasküler hipertansiyon:
Sekonder hipertansiyon ve özellikle renovasküler hipertansiyonda VERAPİN ile deneyim yeterli değildir. Sonuç olarak VERAPİN bu hastalarda kullanılmamalıdır. Önceden tek ya da çift taraflı renal arter stenozu olan ve ADE inhibitörleri ile tedavi edilmiş bazı hastalarda kanda üre ve serumda kreatinin yükselmesi gözlenmiştir ve bunlar tedavi kesildikten sonra genellikle düzelmiştir. Bu, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda olması muhtemeldir. Eğer, renovasküler hipertansiyon belirtisi de bulunuyorsa, hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riskinde ciddi artış bulunmaktadır.

Proteinüri:
Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya göreceli olarak yüksek dozlarda ADE inhibitörleri almakta olan hastalarda proteinüri ortaya çıkabilir.

Diyabetik hastalar:
Oral kan glukozu düşürücü ilaçlar ya da insülin kullanan diyabetik hastalarda glisemik kontrol düzeyi ADE inhibitörü tedavisinin ilk ayı boyunca yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir. Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu:
Bu hastalarda yeterli terapötik deneyim bulunmaması nedeniyle, VERAPİN kullanılması

önerilemez. VERAPİN karaciğer sirozu ile birlikte asidi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Çok seyrek olarak ADE inhibitörleri tedavisi kolestatik sarılık ya da hepatit ile başlayıp hızla yaygın nekroz ve bazen ölüme yol açan bir sendrom ile ilişkili bulunmuştur. Bu sendromun mekanizması bilinmemektedir. VERAPİN kullanan hastalarda sarılık ya da karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme saptanırsa tedavi kesilmeli ve tıbbi değerlendirme yapılmalıdır.

Anjiyonörotik ödem:
ADE inhibitörleri (örn. trandolapril gibi) ender olarak, yüz, ekstremiteler, dil, glottis ve/veya larinksin şişmesini içeren anjiyonörotik ödeme neden olabilir. Anjiyonörotik ödem geçirmekte olan hastalarda trandolapril tedavisi derhal durdurulmalı ve bu hastalar ödem geçinceye kadar izlenmelidir.
Yüz ile sınırlı anjiyonörotik ödem sıklıkla kendiliğinden iyileşir. Sadece yüzü değil ama aynı zamanda glottisi de tutan ödem, havayolu obstrüksiyonu riski nedeniyle, hayatı tehdit edici nitelikte olabilir.

Siyah olmayan hastalara kıyasla, ADE inhibitörleriyle tedavi edilen siyah hastalarda daha yüksek bir anjiyoödem sıklığı bildirilmiştir.

Dil, glottis ya da larinksi tutan anjiyonörotik ödem tablosu, diğer uygun terapötik önlemler ile birlikte, 0.3-0.5 ml epinefrin çözeltisinin (1:1000) subkütan yoldan derhal uygulanmasını gerektirir.

İdiyopatik anjiyonörotik ödem öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, ve anjiyonörotik ödem bir ADE inhibitörüne karşı advers reaksiyon olarak gelişmiş ise VERAPİN kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

İntestinal anjiyoödem:
ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ayrıca intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Trandolapril kullanırken karın ağrısı yaşayan (bulantı veya kusma olsun olmasın) hastalarda bu durum dikkate alınmalıdır.

Nötropeni/Agranülositoz:
Nötropeni riski doz ve tip ile ilişkili gibi görünmektedir ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Komplikasyonsuz hastalarda ender olarak görülür, ama belli bir derecede böbrek bozukluğu olan, ve özellikle böbrek bozukluğu örneğin sistemik lupus eritematozus, skleroderma gibi kollajen vasküler hastalıklar ile ilişkili olan, ayrıca immünosupresif ajanlar ile tedavi gören hastalarda ortaya çıkabilir. ADE inhibitörü tedavisine son verildikten sonra geri dönüşümlüdür.

Öksürük:
ADE inhibitörleriyle tedavi sırasında prodüktif olmayan, kuru bir öksürük ortaya çıkabilir; ilaç bırakıldıktan sonra kaybolur.

Hiperkalemi:
ADE inhibitörleriyle tedavi sırasında, özellikle böbrek yetmezliği ve/veya kalp yetmezliği varlığında, hiperkalemi ortaya çıkabilir. Potasyum destek preparatları ya da potasyum tutucu diüretikler, plazma potasyumunda belirgin artışlara yol açabilecekleri için, genel olarak önerilmemektedir. Sözü edilen ajanların birlikte kullanımı uygun görülüyorsa, serum potasyumu sık aralarla izlenerek kullanılmalıdır.

Yaşlılar:
VERAPİN sadece kısıtlı sayıda yaşlı hipertansif hasta üzerinde incelenmiştir.

Farmakokinetik veriler VERAPİN'in sistemik yararlanımının, genç hipertansiflere kıyasla yaşlılarda daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bazı yaşlı hastalarda kan basıncını azaltıcı etki diğerlerindekinden daha güçlü olabilir. Tedavi başlangıcında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

Cerrahi hastaları:
Genel anestezi gerektiren majör cerrahi geçirecek hastalarda, ADE inhibitörleri hipotansiyon oluşturabilir; bu durum plazma hacim genişleticiler ile düzeltilebilir.

Bradikardi:
Pazarlama sonrası dönemde VERAPİN kullanımı ile ilişkilendirilen bradikardi ve AV blok vakaları bildirilmiştir. Bu advers etkiler, ürünün içeriğinde yer alan verapamilin sinüs düğümü ve AV iletimi üzerine olan baskılayıcı etkisi ile açıklanmaktadır. Bu nedenle VERAPİN, "Hasta sinüs sendromu" ve AV ileti bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar). Hastalar, VERAPİN verilmeden önce bu yönlerden tekrar değerlendirilmeli ve eşzamanlı olarak kullanılan ilaçlar bakımından sorgulanmalıdır. VERAPİN, beta-adrenerjik bloke edici ajanlar, dijitalis ve diğer AV iletimi ve sinüs düğümünü baskılayan ilaçlar ile birlikte yalnızca kombinasyon tedavisini gerektiren endikasyonlarda dikkatle kullanılmalı ve hastalar bradikardi ve AV blok gelişimi açısından takip edilmelidir.

Nöromusküler iletiyi etkileyen hastalıklar:
VERAPİN nöromusküler iletiyi etkileyen hastalıkları (Miyastenia gravis, Lambert-Eaton sendromu, ilerlemiş Duchenne musküler distrofisi) olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

Desensitizasyon:
ADE inhibitör tedavisi almakta olan ve yanı sıra hayvan zehirlerine karşı desensitizasyon uygulanan hastalarda anaflaktoid reaksiyonlar (bazı durumlarda hayatı tehdit edici) gelişebilir.

LDL aferezi:
LDL aferezindeki hastalar aynı zamanda ADE inhibitörleri de aldıklarında hayatı tehdit edici anaflaktoid reaksiyonlar kaydedilmiştir.
Hastalarda yapılacak değerlendirmeler, tedavi başlatılmadan önce ve tedavi sırasında böbrek fonksiyonu incelemelerini de içermelidir.

VERAPİN'e karşı alınan terapötik yanıtın değerlendirilmesine yönelik kan basıncı okumaları her zaman için bir sonraki dozdan önce yapılmalıdır.

Laktoz:
Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum:
Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Lityum:
Lityum ve VERAPİN kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Digoksin:
Digoksin ve verapamilin eşzamanlı kullanımının digoksin plazma konsantrasyonunda yükselmeye

yol açtığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Gerekirse digoksin dozu düşürülmelidir.

HMG-CoA-redüktaz inhibitörleri ("Statinler"):
Eşzamanlı verapamil ve yüksek doz simvastatin uygulamasında miyopati/rabdomiyoliz riskinde artış bildirilmiştir. Simvastatin (CYP3A4 ile metabolize olan atorvastatin ve lovastatin gibi diğer statinler) dozu uygun biçimde ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik:
ADE inhibitörlerine gebelik sırasında başlanmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesi çok gerekli görülmedikçe gebelik planlayan hastalarda tedavi, gebelikte güvenlilik profili saptanmış olan alternatif tedavilerle ya da tedaviyle değiştirilmelidir.
Gebelik tanısı konulduğunda ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve uygun olan alternatif tedavi başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Laktasyon:
Emziren kadınlarda VERAPİN kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.6).

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşim sonucunda ya da her ikisinin sonucunda diğer ilaçlarla etkileşim ortaya çıkabilir. Hem farmakodinamik hem de farmakokinetik etkileşim söz konusu olduğunda ilgili bölümde çapraz referans verilmektedir.

Önerilmeyen kombinasyonlar:

- Potasyum tutucu diüretikler ya da potasyum destek preparatları: ADE inhibitörleri diüretiklerin indüklediği potasyum kaybını azaltırlar. Potasyum tutucu diüretikler örneğin, spironolakton, triamteren ya da amilorid, potasyum destek preparatları veya potasyum içeren tuz ikame preparatları, özellikle de böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında, serum potasyumunda anlamlı artışlara yol açabilir. Hipokalemi varlığı kanıtlandığı için kombine kullanım gerekli ise, bunlar dikkatle ve serum potasyumu sık aralıklarla izlenerek kullanılmalıdır.

- Anjiyotensin II-reseptör-antagonistleri veya aliskiren: Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

- Dantrolen: Verapamil ve dantrolenin eşzamanlı kullanımı önerilmez.

- İvabradin: Eşzamanlı ivabradin kullanımı kontrendikedir; verapamil ivabradinin kalp atımı düşürücü etkisini artırır (bkz. Bölüm 4.3).

- Lityum: Verapamil ile eşzamanlı kullanıldığında lityumun etkisinin hem arttığına hem de azaldığına ilişkin bildirimler mevcuttur. Lityumun eşzamanlı olarak ADE inhibitörleri ile kullanımı lityum atılımını azaltabilir. Serum lityum düzeyi düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

- İntravenöz beta blokerler VERAPİN ile eşzamanlı kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Verapamil ve beta bloker kombinasyonu güçlü bir AV ileti bozukluğuna yol açabilir; bazı olgulara şiddetli bradikardi ve ciddi kardiyodepresyon gelişebilir.

- Kolşisin CYP3A ve effluks taşıyıcısı P-glikoprotein (P-gp) için bir substrattır. Verapamilin CYP3A ve P-gp inhibisyonu yaptığı bilinmektedir. Verapamil ve kolşisin eşzamanlı kullanıldığında verapamil tarafından P-gp ve/veya CYP3A inhibisyonu kolşisin maruziyetinde artışa yol açabilir. Birlikte kullanımı önerilmez.

- Altın: Nitritoid reaksiyonlar (semptomları yüzde kızarma, bulantı, kusma ve hipotansiyondur) enjeksiyonluk altın (sodyum aurotiomalat) ve VERAPİN dahil ADE inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi edilen hastalarda seyrek olarak bildirilmiştir.

Kullanım sırasındaki önlemler:
Antihipertansif ajanlar: VERAPİN'in hipotansif etkisinde artış (bkz. Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler).

Diüretikler: Diüretik almakta olan hastalar ve özellikle hacim ve/veya tuz tükenmişliği gösterenleri, bir ADE inhibitörü ile tedavi başlatıldıktan sonra kan basınçlarında aşırı bir azalma gösterebilirler. Hipotansif etkilerin ortaya çıkma olasılığı diüretiğe son verilerek, doz uygulanmazdan önce alınan sıvı hacmi ya da tuz artırılarak ve tedavi düşük dozlarda başlatılarak azaltılabilir. Daha sonraki doz artırımları dikkatle yapılmalıdır.

Anestezik ilaçlar: VERAPİN belirli anestezik ilaçların hipotansif etkilerini artırabilir.

Narkotik ilaçlar/antipsikotikler: Ortostatik hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Trankilizanlar/antidepresan ajanlar: Bütün antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, VERAPİN ile majör trankilizanlar ya da imipramin içeren antidepresan ilaçlar kombine edildiğinde, ortostatik hipotansiyon riski artmaktadır. (bkz. Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler).

Allopurinol, sitostatik ya da immünosupresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler ve prokainamid: ADE inhibitörleriyle eşzamanlı uygulama lökopeni riskinde artmaya yol açabilir (bkz. Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler).

Kardiyodepresif ilaçlar: VERAPİN'in içeriğinde bulunan verapamil ile birlikte kardiyo-depresif ilaçların, başka bir deyişle kalpte impuls oluşumu ve iletimini inhibe eden ilaçlar ve negatif inotropik etkisi olan ilaçların (örn. beta-adrenerjik bloke edici ajanlar, antiaritmik ilaçlar, inhalasyon anestetikleri) kullanımı, ileri bradikardi ve AV blok gibi ciddi istenmeyen yan etkilere ya da kardiyak rezervi sınırda olan hastalarda kalp yetmezliğinin ortaya çıkması ya da ağırlaşmasına neden olabilir.

Kinidin: Kinidin ve oral verapamilin hipertrofik (obstrüktif) kardiyomiyopatili hastalarda birlikte kullanımı, olguların küçük bir kısmında hipotansiyon ve pulmoner ödem ile sonuçlanmıştır (bkz. Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler).

Digoksin ve digitoksin: Digoksin ve verapamilin eşzamanlı kullanımında digoksin düzeyinde % 50-75 artış bildirilmiştir. Sonuç olarak, verapamil ile eşzamanlı kullanımda digoksin ve digitoksin dozu azaltılmalıdır. Verapamilin digitoksinin toplam vücut klirensi ve eksternal klirensini sırasıyla % 27 ve % 29 azalttığı da gösterilmiştir (bkz. Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler).

Kas gevşeticiler: Kas gevşeticilerin etkisi artabilir.

Dikkate alınması gereken noktalar:

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler): Tüm antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, NSAİİ'ler (ağrı gidermek için antiinflamatuar olarak kullanılan yüksek doz salisilik asit dahil) trandolaprilin antihipertansif etkisini azaltabilir. Trandolapril ile tedavi edilen bir hastada bir NSAİİ eklendiğinde ya da kesildiğinde kan basıncı yakından izlenmelidir. Ayrıca NSAİİ'ler ve ADE inhibitörlerinin böbrek fonksiyonu azaldığında serum potasyum düzeyi artışına aditif etki gösterdiği de bildirilmiştir. Bu etkiler ilke olarak geri dönüşlüdür ve özellikle böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda ortaya çıkabilir.

Düşük dozda trombosit agregasyon inhibitörü olarak kullanımı dışında asetilsalisilik asit dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.
Asetilsalisilik asit ile verapamilin eşzamanlı kullanımı asetilsalisilik asidin yan etki profilini artırabilir (kanama riski artabilir).

Antasitler: ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımı azalabilir.

Sempatomimetikler: ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisi azalabilir; istenen etkinin sağlandığından emin olunması için hasta yakından izlenmelidir.

Alkol: VERAPİN'in hipotansif etkisi artar.

Antidiyabetikler: Bazı olgularda, özellikle tedavinin başında kan glukozunun fazla düşmesi nedeniyle antidiyabetik ilaç ya da VERAPİN'in dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler:
İn vitro metabolik çalışmalar verapamilin sitokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C18 ile metabolize olduğunu göstermiştir. Verapamil bilinen bir CYP3A4 enzimleri ve P-gp inhibitörüdür. CYP3A4 inhibitörleri ile plazma verapamil düzeyi artışına yol açan klinik olarak anlamlı etkileşimler bildirilmiştir. CYP3A4 indükleyicileri de plazma verapamil düzeyinde düşüşe yol açmıştır. Bu nedenle hastalar ilaç etkileşimleri açısından izlenmelidir. Bu etkileşimlere örnekler aşağıdadır:

(a) Verapamilin plazma konsantrasyonunu artırdığı ilaçlar:
- Almotriptan, buspiron, karbamazepin, siklosporin, digoksin, digitoksin, doksorubisin, everolimus, glibürid (glibenklamid), imipramin, metoprolol, midazolam, prazosin, propranolol, kinidin, sirolimus, takrolimus, terazosin ve teofilin; bu ilaçların toksisite riski artar. Uygun olduğunda, doz ayarlaması ya da plazma konsantrasyonunda ck izlem yapılması düşünülmelidir.
- HMG-CoA redüktaz inhibitörleri: verapamil ile eşzamanlı kullanıldığında simvastatinin (CYP3A4 ile metabolize olur) serum düzeyinde artış bildirilmiştir. Verapamil ile yüksek doz simvastatin kullanımının miyopati/rabdomiyoliz riskinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. Simvastatin (CYP3A4 ile metabolize olan atorvastatin ve lovastatin gibi diğer statinler) dozu uygun biçimde ayarlanmalıdır.

(b) Verapamilin plazma konsantrasyonunu artıran ilaçlar:
- Atorvastatin, simetidin, klaritromisin, eritromisin ve telitromisin.
- Greyfurt suyu verapamilin (VERAPİN bileşimindeki maddelerden biri) plazma düzeyini artırabilir. Sonuç olarak greyfurt suyu VERAPİN ile birlikte tüketilmemelidir.

(c) Verapamilin plazma konsantrasyonunu azaltan ilaçlar:
- Fenobarbital, fenitoin, rifampisin, sülfinpirazon ve Saint John bitkisi.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: D
Gebelikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdır. Doktorlar çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara verapamil ve ADE inhibitörü reçete etmeden önce gerekli bilgileri vermelidir.

Gebelik:
Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyetten kaynaklanan teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar henüz netlik kazanmamıştır; bununla birlikte küçük bir risk artışı dışlanamaz. ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesi çok gerekli görülmedikçe gebelik planlayan hastalarda tedavi gebelikte güvenlilik profili saptanmış olan alternatif tedavilere değiştirilmelidir. Gebelik tanısı konulduğunda ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve uygun olan alternatif tedavi başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörüne maruz kalınmasının insanda fetotoksisiteye (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinde bir ADE inhibitörü maruziyeti söz konusu olduğunda, böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi önerilir. ADE inhibitörü kullanmış anneden doğan bebek hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Verapamil, gebeliğin sonunda kullanıldığında kontraksiyonları inhibe eder. Farmakolojik özellikleri sebebiyle fetal bradikardi ve hipotansiyon yok sayılamaz.

Laktasyon dönemi:
Verapamil hidroklorür, küçük miktarlarda insan sütüne geçmektedir. Emzirme döneminde trandolapril kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Emzirme döneminde (bilhassa da yeni doğan veya vaktinden önce doğan bebeklerin emzirilmesi sırasında), VERAPİN kullanımı önerilmemektedir, daha iyi güvenlilik profillerine sahip olduğu bilinen alternatif ilaçların kullanılması tercih edilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerinde bir etkisi olmadığı saptanırken, VERAPİN bitkinlik ve baş dönmesine sebep olabileceği için uyanıklığın azalması bütünüyle yok sayılamaz.

4.8 İstenmeyen etkiler

Verapamil-trandolapril kombinasyonu ile görülen advers ilaç reaksiyonları, ilacın bileşenleri ya da ilişkili ilaç sınıfları için bilinenler ile uyumludur. En sık olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları öksürük, baş ağrısı, konstipasyon, vertigo, baş dönmesi ve sıcak basması olmuştur (aşağıdaki tabloya bakınız).

Spontan olarak bildirilen ya da klinik çalışmalarda gözlenen yan etkiler ve verapamil-trandolapril kombinasyonu için bildirilmemiş olmakla birlikte genel olarak ADE inhibitörleri ya da fenilalkilamin kalsiyum kanal blokerleri ile ilişkilendirilen istenmeyen etkiler aşağıdaki tabloda yer almaktadır.
Advers ilaç reaksiyonları, her sistem-organ sınıfı içerisinde, belirtilen sıklık dereceleri

kullanılarak, sıklık derecesi başlıkları altında sıralanmıştır.

Sıklık dereceleri: Çok yaygın (>1/10), yaygın (>1/100, <1/10), yaygın olmayan (>1/1,000, <1/100), seyrek (>1/10,000, <1/1.000), çok seyrek (< 1/10,000) ve bilinmiyor (eldeki verilerle sıklığı saptanamıyor).

Sistem-Organ Sınıfı	Sıklık derecesi	İstenmeyen etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Seyrek Çok seyrek Bilinmiyor	Herpes simpleks Bronşit Üst solunum yolu enfeksiyonu, faranjit, sinüzit*, rinit*,glossit*, idrar yolu enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok seyrek Bilinmiyor	Lökopeni, pansitopeni, trombositopeni Agranülositoz, hemoglobinde azalma*, hematokritte azalma*, hemolitik anemi*[1]
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Hipersensitivite
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın olmayan Seyrek Bilinmiyor	Hiperlipidemi Anoreksi İştah artışı, hiperkalemi, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hiponatremi, hiperürisemi, gut, enzim sapmaları
Psikiyatrik hastalıklar	Çok seyrek Bilinmiyor	Agresyon, anksiyete, depresyon, sinirlilik, uykusuzluk Uyku bozukluğu*, halüsinasyonlar, libido azalması, konfüzyon*
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan Seyrek Çok seyrek Bilinmiyor	Baş dönmesi, baş ağrısı Tremor, sersemlik Senkop Serebral hemoraji, bilinç kaybı, denge bozukluğu, hiperestezi, parestezi, disguzi GİA (geçici iskemik atak)*, serebrovaskular olay (CVA), miyoklonus, migren, ekstrapiramidal bozukluk**[8], paralizi (tetraparezi) **[6]
Göz hastalıkları	Çok seyrek Bilinmiyor	Görme bozukluğu, bulanık görme Blefarit, konjunktival ödem, oftalmolojik bozukluk

Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın Bilinmiyor	Vertigo Tinnitus*
Kardiyak hastalıklar	Yaygın Yaygın olmayan Çok seyrek Bilinmiyor	Birinci derece AV blok, Çarpıntı Anjina pektoris, bradikardi, taşikardi, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, kardiyak arrest Miyokard enfarktüsü*.[2]., ikinci ve üçüncü derece AV blok, sinüs bradikardisi, sinüs arresti, asistoli, aritmi*[2], ventriküler taşikardi, miyokardial iskemi, anormal elektrokardiyogram
Vasküler hastalıklar	Yaygın Çok seyrek Bilinmiyor	Hipotansiyon[7], ortostatik hipotansiyon, şok, al basması, sıcak basması Kan basıncında dalgalanma Hipertansiyon, anjiyopati, periferik damar hastalığı, variköz venler
Solunum , gögüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar	Yaygın Çok seyrek Bilinmiyor	Öksürük Astım, dispne, sinüslerde konjesyon Bronkospazmlar*, üst solunum yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu konjesyonu, prodüktif öksürük, larenjit, orofarengeal ağrı, epistaksis, solunum hastalığı
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın Yaygın olmayan Çok seyrek Bilinmiyor	Konstipasyon Abdominal ağrı, diyare, -gastrointestinal bozukluklar, bulantı Ağız/boğaz kuruluğu, pankreatit, kusma Abdominal semptomlar, hazımsızlık*, gastrit, gaz, jinjiva hiperplazisi**[5], hematemez, ileus*, intestinal anjiyoödem*, glossit*
Hepatobiliyer hastalıklar	Yaygın olmayan Seyrek Çok seyrek Bilinmiyor	Anormal karaciğer fonksiyon testleri Hiperbilirubinemi Kolestaz, hepatit, sarılık Kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Döküntü, kaşıntı, yüzde ödem, hiperhidroz
	Seyrek	Alopesi, deri bozuklukları
	Çok seyrek	Anjiyoödem, eritema multiforme, dermatit, psoriyazis, ürtiker
	Bilinmiyor	Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz*[3], eritromelalji**, purpura, egzama, akne, kuru deri
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok seyrek	Artralji, miyalji, müsküler zayıflık
	Bilinmiyor	Sırt ağrısı, ekstremite ağrısı, kemik ağrısı, osteoartirit, kas spazmları, miyastenia gravis**[8]
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Poliüri,
	Seyrek	Azotemi
	Çok seyrek	Akut böbrek yetmezliği
	Bilinmiyor	Pollaküri
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Çok seyrek	Erektil disfonksiyon, jinekomasti, impotans
	Bilinmiyor	Galaktore**
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar	Yaygın Olmayan	Göğüs ağrısı
	Çok seyrek	Ödem, periferal ödem, asteni, yorgunluk
	Bilinmiyor	Ateş, anormal duyu, kırgınlık
Araştırmalar	Çok seyrek	Alkali fosfataz artışı, transaminazlarda artış, potasyum seviyelerinde artış., immunoglobulinlerde artış, gamma-glutamiltranferaz (GT) artışı, laktat dehidrojenaz (LDH) artışı, lipaz artışı
	Bilinmiyor	Kanda kreatinin artışı*[4], kanda üre artışı *[4], kanda prolaktin artışı**

* ADE inhibitörleri ADR sınıflandırmasını göstermektedir.
** VERAPİN ile ilgili olarak bildirilmemekle birlikte, genel olarak fenilalkilamin kalsiyum blokerleri ile ilişkilendirilen yan etkileri göstermektedir.

[1] Hemolitik anemi glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda bildirilmiştir.
[2] ADE inhibitörleri ile ilişkili olarak hipotansiyon ile birlikte bireysel aritmi ve miyokardiyal enfarktüs olguları bildirilmiştir.
[3] Toksik nekroliz gibi hipersensitiviteye ateş, miyalji, artralji, eozinofili ve/veya antinükleer antikor artışı eşlik edebilir.
[4] Özellikle böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve renovasküler hipertansiyon durumunda. Bununla

birlikte bu artışlar tedavi kesildiğinde geri dönüşlüdür.
[5] Uzun süreli tedavi sonrasında çok seyrek olarak görülür ve tedavi kesildikten sonra geri dönüşlüdür.
[6] Verapamil ve kolşisin kombinasyonu ile ilişkili paralizi (tetraparezi) için pazarlama sonrası bildirim bulunmamaktadır. Verapamil ve kolşisinin kombine kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).
[7] Semptomatik ya da ciddi hipotansiyon ADE inhibitörleri tedavisine başlandıktan sonra nadiren ortaya çıkmıştır. Bu durum esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi uyarılmış risk gruplarında ortaya çıkar. Anjina pektoris ya da serebrovasküler hastalığı olup verapamil ile tedavi edilen hastalarda hipotansiyon miyokard enfarktüsü ya da serebrovasküler olaya yol açabilir.
[8] Bazı olgularda ekstrapiramidal bozukluk (Parkinson hastalığı, koreoatetoz, distoni gibi) ortaya çıkabilir. Bugüne kadarki deneyim bu semptomların ilaç kesildikten sonra kaybolduğunu göstermiştir. Miyastenia gravis, miyastenik sendrom (Lambert-Eaton sendromu gibi) ve ileri Duchenne muskuler distrofisine ilişkin bağımsız bildirimler mevcuttur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Yapılan çalışmalarda kullanılan en yüksek doz 16 mg trandolapril olmuştur. Bu doz hiçbir intolerans bulgu ya da belirtisine yol açmamıştır.

VERAPİN doz aşımı verapamil bileşenine bağlı olarak aşağıdaki belirti ve semptomları gösterebilir: hipotansiyon, bradikardi, AV blok, asistol ve negatif inotropi. Doz aşımı sonucu ölümler görülmüştür.

VERAPİN doz aşımı ADE inhibitörü bileşenine bağlı olarak aşağıdaki belirti ve semptomları gösterebilir: şiddetli hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, palpitasyon, baş dönmesi, anksiyete ve öksürük.

Tedavi:
VERAPİN tablet doz aşımı ardından tam intestinal lavaj yapılması düşünülmelidir. Verapamilin gastrointestinal sistemden daha fazla emilmesini önlemek için gastrik lavaj, adsorban (aktif karbon) ve laksatif uygulanmalıdır.

Şiddetli hipotansiyona (örn. şok) karşı yeterli plazma hacmi sağlanması ya da plazma replasmanı ve dopamin, dobutamin ya da izoprenalin gibi ilaçlarla inotropik desteği içeren genel önlemler de kullanılabilir.

VERAPİN doz aşımı tedavisi destekleyici olmalıdır. Parenteral kalsiyum uygulanması, beta adrenerjik stimülasyon ve gastrointestinal irigasyon verapamil hidroklorür bileşeninin doz aşımı tedavisinde kullanılır. Uzatılmış salımlı verapamilin emiliminin uzaması olasılığı nedeniyle hastaların 48 saate kadar gözlenerek hastanede tutulması gerekebilir. Verapamil hidroklorür hemodiyaliz ile uzaklaştırılamaz.

Trandolapril doz aşımı için önerilen tedavi intravenöz serum fizyolojik infüzyonudur. Hipotansiyon gelişirse hasta şok pozisyonuna alınmalıdır. Mümkünse anjiyotensin II infüzyonu

ve/veya intravenöz katekolaminler uygulanabilir. İlaç yakın zamanda alınmışsa trandolapril eliminasyonu önlemleri (örn. emezis, gastrik lavaj, adsorban ve sodyum sülfat uygulaması) alınmalıdır. Trandolaprilin (ya da aktif metaboliti trandolaprilatın) hemodiyaliz ile uzaklaştırılması konusunda bilgi bulunmamaktadır. Tedaviye dirençli bradikardide kalp pili ile tedavi gereklidir. Yaşamsal belirtiler, serum elektrolit ve kreatinin konsantrasyonları sık aralıklarla izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:
ADE İnhibitörleri ve Kalsiyum Kanal Blokörleri / Trandolapril ve Verapamil
ATC kodu: C09BB10

VERAPİN, kalp-hızı düşürücü bir kalsiyum antagonisti olan verapamil ve ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörü trandolaprilin sabit bir kombinasyonudur.

Verapamil:
Verapamil'in farmakolojik aktivitesi, vasküler düz kas hücreleri ve kalpteki iletici ve kontraktil hücrelerin membranlarındaki yavaş kanallar yoluyla kalsiyum iyonları girişinin inhibisyonuna bağlıdır.
Verapamil'in etki mekanizması aşağıdaki sonuçları sağlar:
1. Arteriyel vazodilatasyon: Verapamil periferik arteriyolleri dilate ederek gerek dinlenme durumunda gerekse belirli bir egzersiz düzeyinde, arteriyel basıncı düşürür. Total periferik dirençteki (ard yük) bu düşme miyokardın oksijen gereksinimini ve enerji tüketimini azaltır.
2. Miyokard kontraktilitesinde azalma: Verapamilin negatif inotropik aktivitesi, total periferik dirençteki azalma ile kompanse edilebilir.
Kardiyak çıkış, önceden var olan sol ventriküler disfonksiyonlu hastalar dışında azalmaz.
Verapamil beta-adrenerjik reseptörleri bloke etmediği için, kalbin sempatik düzenlemesi ile etkileşmez. Spastik bronşit ve benzeri tablolar, bu nedenle, verapamil için kontrendikasyon oluşturmaz.

Trandolapril:
Trandolapril plazma renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAS) baskılar. Renin böbrekler tarafından sentezlenerek dolaşıma verilen bir endojen enzimdir. Dolaşım içinde anjiyotensinojeni göreceli olarak inaktif bir dekapeptid olan anjiyotensin I'e dönüştürür. Anjiyotensin I daha sonra, bir peptidildipeptidaz olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II güçlü bir vazokonstriktördür; arteriyel vazokonstriksiyon ve kan basıncı artışından, aynı zamanda adrenal bezin aldosteron salgılamak üzere uyarılmasından sorumludur. ADE'nin inhibe edilmesi plazmada anjiyotensin II miktarının azalması, bu ise vazopressör aktivitede azalma ve azalmış aldosteron salgılaması ile sonuçlanır. Aldosteron salgılamasındaki azalma küçük olmakla birlikte, sodyum ve sıvı kaybının yanı sıra serum potasyum konsantrasyonlarında küçük artışlar ortaya çıkabilir. Anjiyotensin II'nin renin salgılanması üzerindeki negatif geri-bildiriminin kesilmesi, plazma renin aktivitesinde artış ile sonuçlanır.

Dönüştürücü enzimin başka bir fonksiyonu, güçlü bir vazodepresif kinin peptidi olan bradikinini inaktif metabolitlerine parçalamaktır. Bu nedenle ADE inhibisyonu, dolaşımdaki ve lokal kallikrein-kinin sisteminin aktivitesinde artış ile sonuçlanır; bu sistem prostaglandin sistemini aktive ederek periferik vazodilatasyona katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizmanın ADE

inhibitörlerinin hipotansif etkilerinde yer alması ve belirli yan etkilerinden sorumlu olması muhtemeldir. Hipertansiyonu olan hastalarda ADE inhibitörü uygulaması, kalp hızında telafi edici artışlar olmaksızın, sırtüstü ve ayaktaki kan basınçlarında hemen hemen aynı boyutlarda bir azalma ile sonuçlanır. Periferik arteriyel direnç azalmasının yanı sıra kalp debisi değişmez ya da artış gösterir.
Renal kan akımında artış vardır ve glomerüler filtrasyon hızı genellikle değişmez.
Kan basıncında optimal azalmanın sağlanması, bazı hastalarda birkaç haftalık bir tedaviyi gerektirebilir. Antihipertansif etkiler uzun dönemli tedavi sırasında sürdürülebilirdir. Tedaviye aniden son verilmesi, kan basıncında hızlı bir yükselme ile birlikte değildir. Trandolapril'in antihipertansif etkisi dozdan sonraki bir saat içinde ortaya çıkar ve en az 24 saat sürer, ama trandolapril sirkadiyen kan basıncı düzenini etkilemez.

Verapamil-Trandolapril film tablet:
Ne hayvan çalışmaları ne de sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda verapamil ve trandolapril arasında farmakokinetik ya da RAS etkileşimleri ortaya konulmuştur. Bu iki ilaçta gözlenen sinerjik aktivite, bu nedenle, bütünleyici farmakokinetik aktivitelerine bağlıdır.

Klinik araştırmalarda verapamil-trandolapril kombinasyonu, yüksek kan basıncının azaltılmasında tek başına kullanılan her iki ilaçtan daha etkili olmuştur. Uzun dönemli araştırmalarda verapamil-trandolapril kombinasyonunun güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği kanıtlanmıştır.

Hipertansiyon hastalarında destekleyici çalışmalar:

Koroner kalp hastalığı olan hipertansif hastalarda gözlenen etkiler:

Randomize, son noktası körlenmiş açık etiketli yayınlanmış bağımsız bir çalışma olan Uluslararası Verapamil-SR-trandopril Çalışması (INternational VErapamil SR-trandolapril Study: INVEST), verapamil SR temelli tedaviyi atenolol temelli bir tedavi ile karşılaştırarak mortalite ve morbidite sonuçlarını değerlendirmiştir. Çalışmaya hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı olan 50 yaş ve üzerindeki 22,576 hasta katılmıştır. Her iki gruptaki hastalarda doz en yüksek tolere edilebilen doza kadar çıkılabilmiş ve/veya hastalar çalışma ile ilişkili olmayan ek antihipertansif tedavi almıştır. Trandolapril her iki grupta da böbrek bozukluğu, diyabet ya da kalp yetmezliği olan her hastaya önerilmiştir. Ortalama izlem süresi 2.7 yıl olmuştur. Verapamil temelli strateji hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı olan hastalarda tüm nedenli mortalite, miyokard enfarktüsü ya da inme önlenmesi açısından atenolol temelli stratejiye eşdeğer bulunmuştur. İki yıllık kan basıncı izlemi her iki grupta da aynı bulunmuştur. Hastaların en az % 80'inde hedeflenen kan basıncının sağlanması için 2 ya da daha fazla ilaç gerekmiştir. Trandolapril verapamil temelli stratejide hastaların % 63'ünde ve atenolol temelli stratejide hastaların % 52'sinde kullanılmıştır. Toplam INVEST popülasyonunun en az % 70'inde hedeflenen kan basıncına (< 140/90 mm Hg) ulaşılmıştır. Diyabet ya da böbrek yetmezliği olan hastalar gibi yüksek riskli hastaların kontrol değerlerinden daha düşük kan basıncı değerlerine ulaşması gerekmiştir. Toplam olarak az sayıda yan etki bildirilmiş ve sıklık her iki tedavi stratejisi grubunda benzer bulunmuştur.

Diğer çalışmalar:

İki büyük randomize, kontrollü çalışmada (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımı incelenmiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyredilen tip 2 diyabetes mellitus hastalarında

yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diyabetes using Cardiovascular and renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

VERAPİN tablet film kaplıdır; kontrollü verapamil hidroklorür salınan bir tabaka ve hızlı salımlı trandolapril içeren bir tabakadan oluşur.

Verapamil
Verapamil hidroklorür rasemik bir karışımdır; eşit oranda R ve S enantiomerleri içerir. Verapamil yaygın biçimde metabolize edilir.

Emilim:
Ağız yoluyla uygulanan verapamil'in % 90'dan fazlası emilir. Ortalama sistemik yararlanım, yoğun hepatik ilk-geçiş etkisi nedeniyle % 22 gibi düşüktür ve büyük değişkenlik gösterir (% 10-35). Tekrarlı uygulamalar sonrasında ortalama biyoyararlanım % 30'a yükselebilir. Yiyeceklerin verapamil biyoyararlanımı üzerinde etkisi yoktur.
Verapamil ve norverapamilin biyoyararlanımı gıdalardan anlamlı düzeyde etkilenmez.

Dağılım:
Verapamil vücut dokularına yaygın olarak dağılır ve sağlıklı gönüllülerde dağılım hacmi 1.8 - 6.8 l/kg'dır. Maksimum plazma düzeyine ortalama 4 saatte ulaşılır. Norverapamil için maksimum plazma düzeyine yaklaşık 6 saatte ulaşılır. Günlük dozun tekrarlanması ardından kararlı duruma 3 - 4 günde ulaşılır. Verapamilin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 90'dır.

Biyotransformasyon:
Sağlıklı kişilerde oral verapamil hidroklorür karaciğerde yaygın biçimde metabolize olur; 12 metabolit saptanmıştır ve çoğunun miktarı çok düşüktür. Temel metabolitler çeşitli N ve O dealkilli verapamil ürünleridir. Köpeklerde yürütülen çalışmada gözlendiği gibi, bunlar içinde yalnızca norverapamil farmakolojik etkiye sahiptir (original ürünün yaklaşık % 20'si).

Eliminasyon:
Tekrarlanan uygulama sonrası eliminasyon yarı ömrü ortalama 8 saattir. İlacın % 3-4'ü böbreklerden değişmemiş olarak atılır. Metabolitlerin % 70'i idrar ve % 16'sı feçes ile atılır. Toplam verapamil klirensi karaciğer kan akımı kadar yüksek olup 1 l/saat/kg'dır (0.7- 1.3

l/saat/kg). İdrarda saptanan 12 metabolitten bir olan norverapamil verapamil farmakolojik aktivitesinin % 10-20'sine sahiptir. Dozun yaklaşık % 6'sı norverapamil olarak atılmaktadır. Kararlı durumda norverapamil düzeyi ve verapamil düzeyi birbirine yakındır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Verapamil kinetiği böbrek fonksiyon bozukluğundan etkilenmez. Verapamil ve norverapamil hemodiyaliz ile anlamlı düzeyde uzaklaştırılamaz.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer sirozu olan hastalarda biyoyararlanım ve eliminasyon yarı ömrü artmıştır. Bununla birlikte verapamil farmakokinetiği kompanze karaciğer bozukluğu olan hastalarda değişmez. Verapamil eliminasyonu böbrek fonksiyonundan etkilenmez.

Geriyatrik popülasyon: Hipertansiyon hastalarında yaş verapamil farmakokinetiğini etkileyebilir. Eliminasyon yarı ömrü yaşlılarda uzayabilir. Verapamilin antihipertansif etkisi yaş ile ilişkili bulunmamıştır.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik hastalarda farmakokinetiğine ilişkin veriler sınırlıdır. İntravenöz uygulama ardından verapamilin ortalama yarı ömrü 9.17 saat ve ortalama klirensi 30 l/saattir (70 kg bir yetişkinde yaklaşık 70 l/saat). Oral uygulamada kararlı durum plazma konsantrasyonları pediyatrik hastalarda yetişkinlere göre biraz daha düşüktür.

Trandolapril

Emilim:
Oral yoldan uygulanan trandolapril hızla emilir. Absorpsiyonu % 40-60 arasında ve yiyeceklerden bağımsızdır. Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 30 dakika civarındadır.

Dağılım:
Trandolapril hızla plazmadan uzaklaşır ve yarı ömrü bir saatten kısadır. Trandolaprilatın doruk plazma konsantrasyonuna 4-6 saat sonra ulaşılır. Trandolaprilatın plazma proteinlerine bağlanma oranı en az % 80'dir. Trandolaprilat büyük bir afinite ile anjiyotensin dönüştürücü enzyme bağlanır ve bu doyurulabilir bir süreçtir. Dolaşımdaki trandolaprilatın çoğu albumin doyurulamaz bir süreç ile bağlanır. Sağlıklı gönüllülerde, genç/yaşlı hipertansif hastalarda tekrarlayan günde tek doz trandolapril uygulaması ardından kararlı duruma yaklaşık 4 günde ulaşılır. Birikimden hesaplanan etkili yarı ömrü 16 ve 24 saattir.

Biyotransformasyon:
Trandolapril plazmada hidroliz sonucu özgün bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan trandolaprilata dönüşür. Oluşan trandolaprilat miktarı gıda alımından bağımsızdır.

Atılım:
Uygulanan trandolapril dozunun % 10-15'i idrarla değişmemiş trandolaprilat olarak atılır. Radyoaktif işaretli trandolaprilin oral yoldan uygulamasından sonra, radyoaktivitenin üçte biri idrarda ve üçte ikisi feçeste saptanmıştır.
Trandolaprilatın renal klirensi, kreatinin klirensi ile doğrusal bir bağıntı gösterir.

Hastalardaki karakteristik bilgiler

Böbrek yetmezliği: Trandolaprilatın plazma konsantrasyonu, kreatinin klirensi < 30 ml/dk olan hastalarda anlamlı ölçüde yüksektir. Bununla birlikte kronik renal disfonksiyonlu hastalara tekrarlı

uygulamalar sonrasında, kararlı duruma, yine dört gün sonra ve böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesinden bağımsız olarak ulaşılır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz uyarlaması önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği: Trandolapril plazma konsantrasyonu karaciğer sirozu olan hastalarda sağlıklı gönüllülerde olduğundan 10 kat daha yüksek olabilir. Trandolaprilatın plazma konsantrasyonu ve renal atılımı, daha az boyutlarda olmakla birlikte, sirotik hastalarda da yükselir.

Trandolapril ve trandolaprilatın kinetik özellikleri kompanse hepatik disfonksiyonu olan hastalarda değişiklik göstermez.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar gündeme getirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon: Trandolapril farmakokinetiği 18 yaşın altındaki hastalarda incelenememiştir.

Irk: Değişik ırklardaki farmakokinetik farklılıklar araştırılmamıştır.

Verapamil ve trandolapril film tablet:
Verapamil ve trandolapril ya da trandolaprilat arasında bilinen bir kinetik etkileşim bulunmadığından, bu iki ilacın tek-ajan kinetik parametreleri aynı zamanda kombinasyon ilacı için de geçerlidir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlarda genel toksisite etkileri yalnızca, insanlardaki herhangi bir güvenilirlik kaygısına ihmal edilebilecek nitelik kazandıran, maksimum insan temasından yeterince yüksek temas derecelerinde gözlenmiştir. Genotoksisite incelemelerinde insanlar için herhangi bir özel tehlike açığa çıkarılmamıştır.

Hayvan çalışmalarında ADE inhibitörlerinin geç fetal gelişim üzerinde, fetal ölüm ve özellikle kafatasında konjenital anomaliler ile sonuçlanan advers etki gösterme eğilimde oldukları gösterilmiştir.
Fetotoksisite, intrauterin gelişme geriliği ve patent ductus arteriosus da bildirilmiştir. Bu anormalliklerin aktif bileşenlerin farmakolojik aktivitelerine bağlı olduğu düşünülmektedir;
ADE inhibitörüne bağlı gelişen oligohidramniyoz ile ilişkili olabilir. Anormallikler kısmen maternal hipotansiyona bağlı iskemi ile fetal plasental kan akımı ve fetusun oksijen/besin alımında azalmaya bağlı olabilir.

Trandolapril ya da verapamilin tümörojenik kapasitesine ilişkin kanıt bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat
Povidon
Talk
Sodyum aljinat
Polietilen glikol
Sodyum stearil fumarat
Laktoz monohidrat

Titanyum dioksit
Hidroksipropil metil selüloz
Mısır nişastası
Mikrokristalin selüloz
Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/Alu blister ambalajlarda, 28 tabletlik kutularda bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelikleri" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok. No:10
34885 Sancaktepe /İstanbul
Tel: 0216 564 80 00
Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2017/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 25.01.2017

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ