KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VEDOLKA 180 mg/2 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her film kaplı tablet, 180 mg uzatılmış salım formunda verapamil hidroklorür ve 2 mg trandolapril içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	112,37 mg
Sodyum stearil fumarat	2 mg
Sodyum aljinat	262,5 mg
Dokusat sodyum	0,03 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe, oval, bir tarafı 182 baskılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VEDOLKA 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:

VEDOLKA, 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 VEDOLKA'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi

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

Uygulama şekli

VEDOLKA bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği: Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz uyarlaması önerilmektedir. Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliğinde ise kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon: VEDOLKA çocuklarda ve adölesanlarda (<18 yaş) kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon: Verapamil/trandolapril sadece kısıtlı sayıda yaşlı hipertansif hasta üzerinde incelenmiştir.
Farmakokinetik veriler verapamil/trandolaprilin 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
VEDOLKA kullanımı aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Trandolapril ya da herhangi başka bir ACE inhibitörü ve/veya verapamile karşı, ayrıca ilacın içinde bulunan yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık,
- Daha önce bir ACE inhibitörü tedavisiyle ilişkili anjiyonörotik ödem öyküsü,
- Herediter/idiyopatik anjiyonörotik ödem,
- Kardiyojenik şok,
- Yakın geçmişte komplikasyonlu miyokard enfarktüsü,
- Pacemaker olmaksızın ikinci ya da üçüncü derece atriyoventriküler (AV) blok,
- Sinoatriyal (SA) blok,
- Pacemaker olmaksızın hasta sinüs sendromu,
- Konjestif kalp yetmezliği,
- Atrium ve ventriküller arasında ekstra iletimin olduğu atriyal fibrilasyon/flatter (örn. Wolff-Parkinson-White sendromu, Lown-Ganong-Levine sendromu),
- Ivabradin ile kombinasyon (bkz. Bölüm 4.5),
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 30 mL/dk),
- Diyaliz,
- Karaciğer sirozu ile birlikte asit,
- Aort ya da mitral stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati,
- Primer aldosteronizm,
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesteri (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Çocuklarda ve adölesanlarda kullanım (< 18 yaş),
- İntravenöz uygulanan beta reseptör antagonistleri ile eş zamanlı kullanımı (yoğun bakım

ünitesi hariç),

- VEDOLKA ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabet veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Sakubitril/Valsartan ile eş zamanlı kullanım. Sakubitril/Valsartandan VEDOLKA'ya veya VEDOLKA'dan Sakubitril/Valsartana geçilecekse en az 36 saat beklenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Semptomatik hipotansiyon:

VEDOLKA, 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, dehidratasyon, 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 VEDOLKA 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.

Böbrek yetmezliği:

Orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

VEDOLKA renal disfonksiyonlu hastalarda hiperkalemi oluşturabilir.

Özellikle önceden beri böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların böbrek fonksiyonlarında akut kötüleşme (akut böbrek yetmezliği) ortaya çıkabilir.

Verapamil hemodiyaliz ile uzaklaştırılamaz.

Renovasküler hipertansiyon:

Sekonder hipertansiyon ve özellikle renovasküler hipertansiyonda verapamil/trandolapril ile deneyim yeterli değildir. Sonuç olarak VEDOLKA bu hastalarda kullanılmamalıdır. Önceden tek ya da çift taraflı renal arter stenozu olan ve ACE 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, şiddetli

hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riskinde ciddi artış bulunmaktadır.

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

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
ACE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ACE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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 ACE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği:
Bu hastalarda yeterli terapötik deneyim bulunmaması nedeniyle, VEDOLKA kullanılması önerilemez. VEDOLKA şiddetli karaciğer sirozu ile birlikte asidi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Çok seyrek olarak ACE 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. VEDOLKA kullanan hastalarda sarılık ya da karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme saptanırsa tedavi kesilmeli ve tıbbi değerlendirme yapılmalıdır.

Anjiyonörotik ödem:
ACE 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 aynı zamanda glottisi de tutan ödem, havayolu obstrüksiyonu riski nedeniyle, hayatı tehdit edici nitelikte olabilir.

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

ACE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile eş zamanlı olarak kullanılması anjiyoödem riskini arttırmaktadır (ör. solunum problemleri olsun veya olmasın, hava yollarının veya dilin şişmesi) (bkz. Bölüm 4.5). Halihazırda bir ACE inhibitörü kullanmakta olan hastalarda rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus ve temsirolimus) ve vildagliptin ile tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır.

Trandolaprilin Sakubitril/Valsartan ile kombinasyonu, artan anjiyoödem riskinden dolayı kontrendikedir. Trandolapril tedavisinin son dozundan sonra 36 saat geçene kadar Sakubitril/Valsartana başlanmamalıdır. Sakubitril/Valsartan ile tedavi kesildiğinde, Sakubitril/Valsartanın son dozundan sonra 36 saat geçene kadar Trandolapril ile tedaviye başlanmamalıdır (bkz Bölüm 4.3 ve 4.5).

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 ACE inhibitörüne karşı advers reaksiyon olarak gelişmiş ise VEDOLKA kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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

<u>Nötropeni/Agranülositoz:</u>
Nötropeni riski doz ve tip ile ilişkili gibi görünmektedir ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Komplikasyonsuz hastalarda ender olarak görülür, ancak özellikle immünosupresif ajanlar ile tedavi gören, sistemik lupus eritematozus, skleroderma gibi kollajen vasküler hastalıklarla birlikte böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da ortaya çıkabilir. Bu etkiler ACE inhibitörü bırakıldıktan sonra kaybolur.

<u>Öksürük:</u>
ACE inhibitörleriyle tedavi sırasında prodüktif olmayan, kuru bir öksürük ortaya çıkabilir;

ilaç bırakıldıktan sonra kaybolur.

Serum potasyumu:
ACE inhibitörleri aldosteron salınımını inhibe ettiklerinden dolayı tedavi sırasında hiperkalemiye yol açabilirler. Bu etki normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda genellikle anlamlı değildir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve/veya potasyum takviyeleri (tuz ikameleri dahil), potasyum tutucu diüretikler, trimetoprim veya trimetoprim/sülfametoksazol olarak da bilinen ko-trimoksazol ve özellikle aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri alan hastalarda hiperkalemi gelişme riski vardır. Potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokörleri, ACE inhibitörü alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve serum potasyumu ile böbrek fonksiyonları izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Yaşlılar:
Verapamil/trandolapril sadece kısıtlı sayıda yaşlı hipertansif hasta üzerinde incelenmiştir. Farmakokinetik veriler verapamil/trandolaprilin 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, ACE inhibitörleri hipotansiyon oluşturabilir; bu durum plazma hacim genişleticiler ile düzeltilebilir.

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

Kalp bloğu / birinci derece AV blok:
Verapamil, AV ve SA nodlarını etkiler ve AV iletim süresini uzatır. Tedaviler, birinci derece AV bloğu olan hastalarda dikkatli şekilde uygulanmalıdır. Not: ikinci ve üçüncü derece AV bloğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Bradikardi:
VEDOLKA bradikardisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Nöromusküler iletim bozukluğu:
VEDOLKA nöromusküler iletiyi etkileyen hastalıkları (miyastenia gravis, Lambert-Eaton sendromu, ilerlemiş Duchenne musküler distrofisi) olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

Desensitizasyon:
ACE inhibitörü 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 ACE inhibitörleri de aldıklarında hayatı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlar kaydedilmiştir.

Hastalarda yapılacak değerlendirmeler, tedavi başlatılmadan önce ve tedavi sırasında böbrek fonksiyonu incelemelerini de içermelidir.

VEDOLKA'ya karşı alınan terapötik yanıtın değerlendirilmesine yönelik kan basıncı takibi her zaman için bir sonraki dozdan önce yapılmalıdır.

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

Beta adrenerjik blokörler:
Kardiyovasküler etkilerin karşılıklı olarak arttırılması (daha yüksek dereceli AV blok, kalp frekansında daha yüksek dereceli düşüş, kalp yetmezliğinin ortaya çıkması, şiddetli kalp basınç düşüşü). Ağızdan verapamil alırken eşzamanlı olarak timolol (bir beta-blokör) içeren bir göz damlası kullanan bir hastada değişen atriyal aritmi ile birlikte asemptomatik bradikardi (dakikada 36 atım) gözlemlenmiştir. (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:
ACE inhibitörlerine gebelik sırasında başlanmamalıdır. ACE 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 ACE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve uygun olan alternatif tedavi başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

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

Laktoz:
VEDOLKA 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 DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %1,4'üne eşdeğer her bir tablet başına 28,06 mg sodyum içerir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşim ya da her ikisinin sonucunda diğer ilaçlarla etkileşim ortaya çıkabilir.

Önerilmeyen Birlikte Kullanımlar:

- Anjiyoödem riskini artıran ilaçlar: ACE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile eşzamanlı kullanımı anjiyoödem riskini arttırdığından dolayı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

- ACE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte kullanılması anjiyoödem riskinde artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

- Potasyum tutucu diüretikler ya da potasyum destek preparatları ya da potasyum içeren tuz ikameleri: Serum potasyumu genellikle normal sınırlar içinde kalmasına rağmen, VEDOLKA ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi oluşabilir. Potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri serum potasyumunda önemli artışlara neden olabilir. Trimetoprimin, amilorid gibi potasyum tutucu bir diüretik görevi gördüğü bilindiğinden VEDOLKA, trimetoprim ve kotrimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol) gibi serum potasyumunu artıran diğer ajanlarla birlikte uygulandığında da dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, VEDOLKA'nın yukarıda belirtilen ilaçlarla kombinasyonu önerilmemektedir. Birlikte kullanımın endike olduğu durumlarda dikkatli kullanılmalı ve serum potasyumu sık sık aralıklarla izlenmelidir.

- Siklosporin: ACE inhibitörlerinin siklosporin ile eşzamanlı kullanımı sırasında hiperkalemi meydana gelebilir. Serum potasyumunun izlenmesi önerilir.

- Heparin: ACE inhibitörlerinin heparin ile eşzamanlı kullanımı sırasında hiperkalemi meydana gelebilir. Serum potasyumunun izlenmesi önerilir.

- Anjiyotensin II-reseptör-antagonistleri veya aliskiren: Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri 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. ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (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).

- HIV antiviral ajanları: Ritonavir gibi bazı HIV tedavisinde kullanılan antiviral ajanlarının metabolik inhibitör potansiyelinden dolayı, verapamilin plazma konsantrasyonları artabilir. Dikkatli olunması tavsiye edilmektedir veya verapamilin dozu azaltılabilir.

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

- İntravenöz beta blokörler VEDOLKA ile eşzamanlı kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Verapamil ve beta blokör kombinasyonu güçlü bir AV ileti bozukluğuna yol açabilir; bazı olgularda 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 sıcak basması, yüzde kızarma, bulantı, kusma ve hipotansiyondur) enjeksiyonluk altın (sodyum aurotiomalat) ve verapamil/trandolapril dahil ACE inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi edilen hastalarda seyrek olarak bildirilmiştir.

Kullanım Sırasındaki Önlemler:
Antihipertansif ajanlar: VEDOLKA'nın hipotansif etkisinde artış meydana gelebilir (bkz. Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler).

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

Anestezik ilaçlar: VEDOLKA belirli anestezik ilaçların hipotansif etkilerini artırabilir.

Narkotik ilaçlar/antipsikotikler*:* Ortostatik hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Trankilizanlar/antidepresan ajanlar: Bütün antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, VEDOLKA 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: ACE inhibitörleriyle eşzamanlı uygulama lökopeni riskinde artmaya yol açabilir (bkz. Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler).

Kardiyodepresif ilaçlar: VEDOLKA'nın içeriğinde bulunan verapamil ile birlikte kardiyodepresif ilaçların, başka bir deyişle kalpte impuls oluşumu ve iletimini inhibe eden ilaçların (örn. beta-adrenerjik bloke edici ajanlar, antiaritmik ilaçlar, inhalasyon anestetikleri) kullanımı, istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. (bkz. Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler).

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 digitoksin düzeyinde %50-75 artış bildirilmiştir. Sonuç olarak, verapamil ile eşzamanlı kullanımda digoksin ve digitoksin dozu azaltılmalıdır. Verapamilin digitoksinin toplam vücut klerensi ve ekstrarenal klerensini sırasıyla %27 ve %29 azalttığı da gösterilmiştir (bkz. Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler).

Dabigatran: Verapamilin dabigatran ile eşzamanlı uygulamasının dabigatranın artan plazma konsantrasyonlarına neden olması beklenmektedir. Kanama riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Dabigatran eteksilat (150 mg) oral verapamil ile birlikte uygulandığında dabigatranın C_{maks} ve Eğri Altındaki Alan (EAA) değeri artmıştır, fakat bu değişikliğin ölçüsü uygulamanın zamanına ve verapamilin formülasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Dabigatran maruziyeti uzatılmış salım için 240 mg verapamil uygulanmasıyla artmıştır. (C_{maks}'ın yaklaşık %90 ve EAA'nın yaklaşık %70 artışı). Verapamil, dabigatran eteksilat ile kombine edildiğinde ve özellikle hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, kanama açısından yakın klinik gözetim tavsiye edilir.

Diğer direkt oral antikoagülanlar (DOAK): Pgp substratları ve/veya CYP3A4 ile metabolize olan diğer direkt oral antikoagülanların, verapamil ile eşzamanlı uygulandığında sistemik biyoyararlanımının artması beklenir. Bazı veriler, özellikle risk faktörlerine sahip hastalarda kanama riskinde potansiyel bir artış olduğunu göstermektedir. Gerekli olduğu durumlarda verapamilin eşzamanlı uygulanması esnasında DOAK dozu azaltılmalıdır (DOAK ilacına ait

kullanma talimatında tarif edilen dozlama talimatlarına bakınız).

Kas gevşeticiler (Nöromusküler blokörleri gibi): Kas gevşeticilerin etkisi artabilir.

Dikkate Alınması Gereken Noktalar:

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler): Tüm antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, NSAİİ'ler (ağrı gidermek için antienflamatuvar 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 ACE 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: ACE inhibitörlerinin biyoyararlanımı azalabilir.

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

Alkol: VEDOLKA'nın hipotansif etkisini artırır.

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

mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Eş zamanlı olarak mTOR inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem riski artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler:
İn vitro metabolik çalışmalar verapamilin sitokrom P450 enzimlerinden CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C18 ile metabolize olduğunu göstermiştir. Verapamil bilinen bir CYP3A4 enzimi 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. Verapamil ile eşzamanlı olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen ya da P-glikoprotein (P-gp) substratı olan bir ilacın kullanımı, bu ilacın plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Bu durum, birlikte kullanılan ilacın terapötik etkilerini artırabileceği gibi, advers etkilerinin de şiddetini arttırabilir veya süresini uzatabilir.

Bu etkileşimlere örnekler aşağıdadır:

(a) Verapamilin plazma konsantrasyonunu artırdığı ilaçlar:
- Almotriptan, buspiron, karbamazepin, siklosporin, digoksin, digitoksin, direkt oral antikoagülanlar (örn. dabigatran, rivaroksaban), doksorubisin, everolimus, glibürid (glibenklamid), imipramin, metoprolol, midazolam, prazosin, propranolol, kinidin, sirolimus, takrolimus, terazosin ve teofilin; bu ilaçların toksisite riski artar. Uygun olduğunda, doz ayarlaması yapılmalı veya plazma düzeyleri daha sık izlenmelidir.
- 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 (VEDOLKA bileşimindeki maddelerden biri) plazma düzeyini artırabilir. Sonuç olarak greyfurt suyu VEDOLKA ile birlikte tüketilmemelidir.

(c) Verapamilin plazma konsantrasyonunu azaltan ilaçlar:
- Fenobarbital, fenitoin, rifampisin, sülfinpirazon ve *St. John's Wort* (Sarı kantaron) bitkisi.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: D

Gebeliğin ilk trimesterinde ACE inhibitörlerinin kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). ACE inhibitörlerinin kullanımı gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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 ACE inhibitörü reçete etmeden önce gerekli bilgileri vermelidir.

Gebelik dönemi:

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

gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde ACE inhibitörüne maruz kalınmasının insanda fetotoksisiteye (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramniyoz, kafatasında gecikmiş ossifikasyon) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesteri itibariyle bir ACE inhibitörü maruziyeti söz konusu olduğunda, böbrek fonksiyonu ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi önerilir. ACE 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 riski yok sayılamaz.

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

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

Üreme yeteneği/Fertilite:
Fertilite üzerine klinik veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkileri konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.
VEDOLKA, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir veya önemsiz bir etkiye sahiptir. Ancak baş dönmesi ve yorgunluk gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkabileceği için bir etki göz ardı edilemez. Alkol, etkileri artırabilir (bkz. Bölüm 4.5).

4.8 İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti
Verapamil/trandolapril 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 için bildirilmemiş olmakla birlikte genel olarak ACE inhibitörleri ya da fenilalkilamin kalsiyum kanal blokörleri 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 ila ≤1/10), yaygın olmayan (≥1/1,000 ila ≤1/100), seyrek (≥1/10,000 ila ≤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	Herpes simpleks
	Çok seyrek	Bronşit
	Bilinmiyor	Üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, sinüzit*, rinit*, glossit*, idrar yolu enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Lökopeni, pansitopeni, trombositopeni
	Bilinmiyor	Agranülositoz, hemoglobinde azalma*, hematokritte azalma*, hemolitik anemi*[1]
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Hipersensitivite
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın olmayan	Hiperlipidemi
	Seyrek	Anoreksi
	Bilinmiyor	İştah artışı, hiperkalemi, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hiponatremi, hiperürisemi, gut, enzim sapmaları
Psikiyatrik hastalıklar	Çok seyrek	Agresyon, anksiyete, depresyon, sinirlilik, uykusuzluk
	Bilinmiyor	Uyku bozukluğu*, halüsinasyonlar, libido azalması, konfüzyon*
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş dönmesi, baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Tremor, uykusuzluk
	Seyrek	Senkop
	Çok seyrek	Serebral hemoraji, bilinç kaybı, denge bozukluğu, hiperestezi, parestezi, disguzi
	Bilinmiyor	GİA (geçici iskemik atak)*, serebrovasküler olay (SVO), miyoklonus, migren, ekstrapiramidal bozukluk**[8], paralizi (tetraparezi) **[6]
Göz hastalıkları	Çok seyrek	Görme bozukluğu, bulanık görme
	Bilinmiyor	Blefarit, konjunktival ödem, görme kusuru

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, asistol, 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, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar	Yaygın Çok seyrek Bilinmiyor	Öksürük Astım, dispne, sinüslerde konjesyon Bronkospazmlar*, üst solunum yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu konjesyonu, prodüktif öksürük, farenjit, orofarengeal ağrı, epistaksis, solunum bozukluğu
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın Yaygın olmayan Çok seyrek Bilinmiyor	Konstipasyon Abdominal ağrı, diyare, gastrointestinal bozukluklar, bulantı Ağız/boğaz kuruluğu, pankreatit, kusma Abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık, hazımsızlık*, gastrit, gaz, gingival hiperplazi**[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 Seyrek Çok seyrek	Döküntü, kaşıntı, yüzde ödem, hiperhidroz Alopesi, deri bozuklukları 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, musküler 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
	Bilinmiyor	Galaktore**
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı
	Çok seyrek	Ödem, periferal ödem, asteni, yorgunluk
	Bilinmiyor	Ateş, malazi, hasta hissetme
Araştırmalar	Çok seyrek	Kan alkalen fosfataz artışı, transaminazlarda artış, kan potasyum seviyelerinde artış, immunoglobulinlerde artış, gamma-glutamiltranferaz (GGT) artışı, kan laktat dehidrogenaz (LDH) artışı, lipaz artışı
	Bilinmiyor	Kanda kreatinin artışı*[4], kanda üre artışı*[4], kanda prolaktin artışı**

* ACE inhibitörleri ADR sınıflandırmasını göstermektedir.
** Verapamil/trandolapril ile ilgili olarak bildirilmemekle birlikte, genel olarak fenilalkilamin kalsiyum blokörleri ile ilişkilendirilen yan etkileri göstermektedir.

[1]Hemolitik anemi glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda bildirilmiştir.
[2]ACE inhibitörleri ile ilişkili olarak hipotansiyon ile birlikte bireysel aritmi ve miyokardiyal enfarktüs olguları bildirilmiştir.
[3]Toksik nekroliz gibi hipersensitivite tablolarına 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 ilaç tedavisi sonlandırıldıktan sonra geri dönüşlüdür.
[5]Uzun süreli tedavi sonrasında çok seyrek olarak görülür ve ilaç tedavisi sonlandırıldıktan 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 ACE 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 musküler 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

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

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

VEDOLKA doz aşımı ACE 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:
VEDOLKA 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.

VEDOLKA 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: ACE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokörleri \ trandolapril ve verapamil
ATC kodu: C09BB10

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

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

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 indeks, 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 (RAAS) 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 (ACE) 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. ACE'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 vazodilatör kinin peptidi olan bradikinini inaktif metabolitlerine parçalamaktır. Bu nedenle ACE inhibisyonu, dolaşımdaki ve lokal kallikrein-kinin sisteminin aktivitesinde artış ile sonuçlanır; bu sistem prostaglandin sistemini aktive ederek periferik vazodilatasyona katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizmanın ACE inhibitörlerinin hipotansif etkilerinde yer alması ve belirli yan etkilerinden sorumlu olması muhtemeldir. Hipertansiyonu olan hastalarda ACE 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.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Verapamil/trandolapril:
Ne hayvan çalışmaları ne de sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda verapamil ve trandolapril arasında farmakokinetik ya da RAAS etkileşimleri ortaya konulmuştur. Bu iki ilaçta gözlenen sinerjik aktivite, bu nedenle, bütünleyici farmakokinetik aktivitelerine bağlıdır.

Klinik araştırmalarda verapamil/trandolapril, yüksek kan basıncının azaltılmasında tek başına kullanılan her iki ilaçtan daha etkili olmuştur.

Hipertansiyon hastalarında destekleyici çalışmalar:
Koroner kalp hastalığı olan hipertansif hastalarda gözlenen etkiler:

Randomize, sonlanım noktası körlenmiş açık etiketli yayınlanmış bağımsız bir çalışma olan Uluslararası Verapamil-SR-trandolapril 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 ACE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokörüyle kombine kullanımı incelenmiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyredilen tip 2 diyabet hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabet 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 ACE-inhibitörleri ve anjiiyotensin II reseptör blokörleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ACE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri 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 ACE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokörü 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

Genel özellikler

VEDOLKA 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 büyük oranda 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.
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 (ana bileşiğin 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 klerensi karaciğer kan akımı kadar yüksek olup 1 L/saat/kg'dır (0,7- 1,3 L/saat/kg). İdrarda saptanan 12 metabolitten biri 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 kompanse 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 enzime bağlanır ve bu doyurulabilir bir süreçtir. Dolaşımdaki trandolaprilatın çoğu albumine 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 (ACE) inhibitörü olan trandolaprilata dönüşür. Oluşan trandolaprilat miktarı gıda alımından

bağımsızdır.

Eliminasyon:
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 klerensi, kreatinin klerensi ile doğrusal bir bağıntı gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği: Trandolaprilatın plazma konsantrasyonu, kreatinin klerensi < 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.

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.

Pediyatrik popülasyon*:* Trandolapril farmakokinetiği 18 yaşın altındaki hastalarda incelenememiştir.

VEDOLKA:
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 ACE 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; ACE 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

Mikrokristalin selüloz PH101
Sodyum aljinat
Povidon K30
Magnezyum stearat
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Mısır nişastası
Hipromelloz 6 cps
Povidon K25
Sodyum stearil fumarat

Film kaplama maddesi: (Opadry®20C540009 Pembe)
HPMC 2910/Hipromelloz 6 mPas
Titanyum dioksit
Makrogol/PEG 400
Hidroksipropil selüloz
HPMC 2910/Hipromelloz 15 mPas
Kırmızı demir oksit
Talk
Makrogol/PEG 6000
Sarı demir oksit
Susuz kolloidal silika
Dokusat sodyum
Ferrosoferrik oksit (Nf)/ Siyah demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf PVC/PVDC ve alüminyum folyodan oluşan blister kullanılmaktadır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir karton kutu içerisinde 28 adet film kaplı tablet içeren blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-posta: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2026/375

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.10.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ