KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
KARVERA SR 120 mg Mikropellet Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin maddeler: Her kapsül 120 mg verapamil HCl içerir.

Yardımcı maddeler:
Nötral Şeker ve Mısır Nişastası 20 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Uzatılmış salımlı kapsül.
Beyazımsı küresel mikropelletler içeren kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
- Semptomatik koroner kalp hastalığı:
- Kronik stabil (kararlı) anjina pektoris (efor anjinası)
- Unstabil (kararsız) anjina pektoris (kreşendo anjina, dinlenme anjinası)
- Vazospastik anjina pektoris (Prinzmetal anjina, varyant anjina)
- Beta reseptör blokerlerinin endike olmadığı durumlarda, kalp yetmezliği bulunmayan hastalarda miyokard enfarktüsü sonrasında görülen anjina pektoris.
- Aşağıda belirtilen durumlardaki kalp ritim bozuklukları
- Paroksismal supraventriküler taşikardi
- Hızlı AV iletim durumunda (Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu veya Lown-Ganong-Levine sendromu dışında) atriyal fibrilasyon/atriyal flatter (bkz. Bölüm 4.3)
- Hipertansiyon

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji
Verapamil hidroklorür dozu, hastalığın şiddetine uygun olarak, hastaya göre ayarlanmalıdır. Uzun yıllara dayalı klinik deneyime göre, hemen hemen tüm endikasyonlarda ortalama günlük doz 240 mg ile 360 mg arasındadır. Günlük doz, uzun dönemde 480 mg'ı aşmamalıdır ama kısa dönem için daha yüksek dozlar kullanılabilir.

Başka türlü reçete edilmemişse, aşağıda belirtilen doz kuralları geçerlidir:

Yetişkinler ve vücut ağırlığı 50 kg'ın üstünde olan adolesanlarda kullanım:

Koroner kalp hastalığı
Önerilen doz ikiye bölünmüş dozlar halinde 240-480 mg verapamil hidroklorürdür. Buna göre;
Günde 2 kez 1-2 KARVERA SR 120 mg Mikropellet Kapsül (günde 240 - 480 mg verapamil hidroklorür).

Hipertansiyon
Önerilen doz ikiye bölünmüş dozlar halinde 240-480 mg verapamil hidroklorürdür. Buna göre;
Günde 2 kez 1-2 KARVERA SR 120 mg Mikropellet Kapsül (günde 240 - 480 mg verapamil hidroklorür).

Paroksismal supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon/atriyal flatter
Önerilen doz ikiye bölünmüş dozlar halinde 240-480 mg verapamil hidroklorürdür. Buna göre;
Günde 2 kez 1-2 KARVERA SR 120 mg Mikropellet Kapsül (günde 240 - 480 mg verapamil hidroklorür).

Uygulama süresi
Kullanım süresinde bir kısıtlama yoktur. Verapamil hidroklorür uzun dönemli kullanımdan sonra aniden kesilmemelidir. Dozajın azaltılarak kesilmesi önerilir.

Uygulama şekli
Kapsüller emilmeden veya çiğnenmeden yeterli sıvıyla (örn. bir bardak su; greyfurt suyu kullanılmamalıdır) beraber, tercihen yemekte veya yemekten kısa süre sonra alınmalıdır. KARVERA SR yatar pozisyonda alınmamalıdır.
Verapamil miyokard enfarktüsü sonrasında anjina pektorisi olan hastalara ilk olarak akut enfarktüs olayından 7 gün sonra verilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği:
Verapamil hidroklorür böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda ilacın metabolizması karaciğer disfonksiyonu şiddetine bağlı olarak yavaşlayıp verapamil hidroklorürün etkisi artabilir ve uzayabilir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli biçimde doz ayarlanması gerekir ve bu hastalara başlangıçta düşük doz verilmelidir (örneğin karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda günde 80 – 120 mg'a eşdeğer olacak şekilde günde 2-3 kez 40 mg) (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon*:*

KARVERA SR 120 mg Mikropellet Kapsül, çocuklarda kullanım için uygun değildir.
Çocuklarda aktif ilaç içeriği daha elverişli olan formülasyonlar kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

KARVERA SR 120 mg Mikropellet Kapsül kullanımı aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Verapamil veya ürünün bileşiminde yer alan yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık,
- Kardiyojenik şok
- Komplikasyon gelişmiş akut miyokard enfarktüsü vakaları (bradikardi, hipotansiyon, sol kalp yetmezliği),
- Şiddetli iletim bozuklukları (örneğin II. ve III. derece SA ya da AV blok; kalp pili

kullanan hastalar hariç); bradikardi (dakikada 50 atımın altında); dekompanse kalp yetersizliği,

- Hasta sinüs sendromu (kalp pili kullanan hastalar hariç),
- Ejeksiyon fraksiyonunun %35'in altına düşmesi ve/veya oklüzyon fraksiyonunun 20 mmHg'nin üstünde olması halinde kalp yetmezliği (verapamil ile tedavi edilebilir bir supraventriküler taşikardiye bağlı olmamak koşuluyla)
- Aynı zamanda aksesuar ileti yollarının varlığında atriyal fibrilasyon/flatter (örneğin Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu ya da Lown-Ganong-Levine sendromu). Bu hastalara verapamil verildiğinde ventriküler taşikardi gelişme riski artar.
- Eş zamanlı intravenöz beta bloker kullanan hastalar yoğun bakım servisleri hariç; Bkz. Bölüm 4.5).
- İvabradin ile eş zamanlı kullanılması (Bkz. Bölüm 4.5)
- Hipotansiyon (sistolik 90 mmHg'nin altında)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut miyokard enfarktüsü
Komplikasyonların (bradikardi, hipotansiyon, sol kalp yetmezliği) bulunduğu akut miyokard enfarktüsünde verapamil çok dikkatli şekilde uygulanmalıdır.

Uyarı iletim bozukluğu/ 1. derece AV blok/ bradikardi / asistoli
Verapamil AV ve sinüs nodlarını etkiler ve AV iletimini geciktirir. II. veya III. derece bir AV blok (kontrendikasyon) veya tek sinir demetinde, iki sinir demetinde veya üç sinir demetinde dal bloğu tedavinin durdurulmasını ve gerekirse uygun başka bir tedaviye başlanılmasını gerektirdiği için verapamil dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Verapamil, AV nodunu ve sinüs nodunu etkiler ve nadir durumlarda II. veya III. derece AV blok ve bradikardiye veya en uç durumda asistoliye neden olabilir. Bu durum büyük olasılıkla hasta sinüs nodu sendromu bulunan hastalarda ve daha çok yaşlı hastalarda meydana gelir.

Hasta sinüs sendromu bulunmayan hastalarda asistoli normalde kısa süreli (birkaç saniye veya daha kısa) olup, spontan şekilde bir AV nodu ritmine veya normal sinüs ritmine döner. Bunun hemen meydana gelmemesi durumunda, gecikmeksizin uygun bir tedaviye başlanması gerekir (bkz. ayrıca Bölüm 4.8).

Verapamil, impuls iletimini etkileyebilir ve 1. derece AV bloklu hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. Verapamil ile beta blokerlerin veya diğer ilaçların etkileri hem ileti hem de kasılma açısından aditif olabilir, bu nedenle bu ilaçlar yakın veya eşzamanlı olarak birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Bu durum özellikle ilaçlardan biri intravenöz verildiğinde geçerlidir.

Antiaritmikler, beta blokerler ve inhale anestezikler
Antiaritmikler (örneğin flekainid, dizopiramid), beta-reseptör blokerleri (örneğin metoprolol, propranolol) ve inhale anestezikler verapamil hidroklorür ile birlikte kullanıldığında kardiyovasküler etkilerini karşılıklı olarak artırırlar (daha yüksek dereceli AV blok, kalp frekansında daha yüksek dereceli düşüş, kalp yetmezliğinin ortaya çıkması, şiddetli kalp basınç düşüşü (bkz. ayrıca Bölüm 4.5.)
Verapamil alırken eşzamanlı olarak Timolol (bir beta-bloker) içeren bir göz damlası kullanan bir hastada değişen atriyal aritmi ile birlikte asemptomatik bradikardi (dakikada 36 atım) gözlemlenmiştir.

Digoksin
Eşzamanlı uygulama durumunda digoksinin dozu düşürülmelidir (bkz. ayrıca Bölüm 4.5).

Kalp yetmezliği
Ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan kalp yetmezliği hastaları, tedaviden önce dengeli hale getirilmeli ve bu sırada uygun şekilde tedavi edilmelidir.
Verapamil, etki şeklinin sonucu olarak sol ventrikül kontraktilitesini etkileyebilir. Bu etki küçük olup normalde önemli değildir. Bununla birlikte, kalp yetmezliği varsa hızlanabilir veya ağırlaşabilir. Ventrikül fonksiyonunun zayıf olduğu durumlarda, verapamil yalnızca digitalis gibi uygun bir kalp yetmezliği tedavisinden sonra uygulanmalıdır.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler)
Bkz. Bölüm 4.5

Nöromusküler iletimin engellendiği hastalıklar
Nöromüsküler iletimin engellendiği hastalıkların (*Miyastenia gravis*, Lambert-Eaton Sendromu, ileri Duchenne kas distropisi) varlığı durumunda verapamil dikkatli şekilde uygulanmalıdır.

Atriyal fibrilasyon/flutter ve aksesuar yolu (örn. Wolff-Parkinson-White sendromu) olan hastalarda nadiren anormal yolak boyunca artmış ileti gelişir ve ventriküler taşikardi hızlanabilir.

Hipotansiyon
Hipotansiyon durumunda (sistolik basınç 90 mmHg'den düşük) çok özenli bir takip gereklidir.

Böbrek yetmezliği
Karşılaştırmalı çalışmalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun verapamilin farmakokinetiği üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiş olmakla birlikte, bazı son dönem böbrek yetmezliği hastalarında rapor edilen bireysel vaka raporları göz önünde bulundurularak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda verapamil dikkatle ve yakın takip altında (EKG, kan basıncı) uygulanmalıdır.

Verapamil hemodiyaliz ile uzaklaştırılamamaktadır.

Karaciğer yetmezliği
Verapamil karaciğerde yoğun şekilde metabolize edildiğinden, karaciğer hastalığı olan hastalarda verapamilin dikkatli doz titrasyonu yapılması gerekir.

Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda dikkatli şekilde uygulanmalıdır (bkz. ayrıca Bölüm 4.2'de karaciğer fonksiyon bozukluğuna ilişkin bilgiler).

Bu tıbbi ürün şeker içermektedir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi (örneğin glukoz–galaktoz malabsorsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro metabolik çalışmalar verapamil hidroklorürün sitokrom P450 CYP3A4, CYP1A2,

CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C18 tarafından metabolize edildiğini göstermektedir. Verapamilin CYP3A4 enzimlerinin ve P-glikoproteinin (P-gp) inhibitörü olduğu gösterilmiştir.
CYP3A4 indükleyicileri verapamilin plazma düzeyinde düşmeye sebep olurken, CYP3A4 inhibitörlerinin plazma verapamil düzeyinde yükselmeye sebep olduğu ve bu etkileşimlerin klinik açıdan anlamlı oldukları bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar ilaç etkileşmeleri açısından izlenmelidir.

Farmakokinetik nedenlere bağlı potansiyel ilaç etkileşimleri aşağıdaki tabloda verilmektedir:

Verapamil ile bağlantılı olan Potansiyel İlaç Etkileşimleri

Eş-zamanlı ilaç	**Verapamil veya eş-zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki**	**Yorum**
Alfa blokerler		
Prazosin	↑ Prazosin C_{maks} (~%40) yarılanma ömründe etki olmaksızın	Antihipertansif etkide artış
Terazosin	↑ Terazosin EAA (~%24) ve C_{maks} (~%25)	
Antiaritmikler		
Flekainid	Flekainid plazma klerensi üzerinde minimal etki (<~%10); verapamil plazma klerensi üzerinde hiç etki yoktur	Diğer bilgiler (bkz. Bölüm 4.4-Antiaritmikler, beta-reseptör blokerleri ve inhale anestezikler)
Amiodaron	↑ Amiodaron plazma düzeyi	
Kinidin	↓ Oral kinidin klerensi (~%35)	Hipotansiyon Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatisi olan hastalarda akciğer ödemi oluşabilir.
Antiastmatikler		
Teofilin	↓ Oral ve sistemik Cl (~%20)	Cl azalması sigara içenlerde daha azdır (~ %11)
Antikonvülsanlar/ Antiepileptikler		
Karbamazepin	İnatçı parsiyel epilepsi hastalarında ↑ karbamazepin EAA (~%46)	Karbamazepin seviyesinde yükselme Bu, karbamazepinin diplopi, baş ağrısı, ataksi veya baş dönmesi / halsizlik gibi istenmeyen etkilerine neden olabilir.
Fenitoin	Verapamil plazma düzeyinde olası ↓	
Antidepresanlar		
İmipramin	↑ İmipramin EAA (~%15) Verapamil hidroklorür plazma seviyesinde artış	Aktif metabolit desipraminin düzeylerini etkilemez
Antidiyabetikler		

Glibenklamid	↑ Glibenklamid C_{maks} (~%28), EAA (~%26) ↑ Verapamil hidroklorür plazma seviyesi	
Gut ilaçları		
Kolşisin	↑ Kolşisin EAA (~ 2 kat) ve C_{maks} (~1.3 kat)	Kolşisin dozunda azaltma (Kolşisinin verapamil hidroklorür ile eşzamanlı alınması tavsiye edilmez)
Antiinfektifler		
Klaritromisin	Verapamil düzeylerinde olası ↑	
Eritromisin	Verapamil düzeylerinde olası ↑	
Rifampisin	↓ Verapamil EAA (~%97), C_{maks} (~%94), oral biyoyararlanım (~%92) İntravenöz verapamil uygulamasında değişiklik yok	Antihipertansif etki azalabilir.
Telitromisin	Verapamil düzeylerinde olası ↑	
Antineoplastikler		
Doksorubisin	Oral verapamil uygulaması ile ↑ doksorubisin EAA (%104) ve C_{maks} (%61)	Küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda
	IV verapamil uygulaması ile doksorubisin farmakokinetiğinde anlamlı bir değişiklik olmaz	İleri evre neoplazması olan hastalarda
Azol grubu antifungaller		
Klotrimazol	↑ Verapamil hidroklorür plazma seviyesi	
Ketokonazol	↑ Verapamil hidroklorür plazma seviyesi	
İtrakonazol	↑ Verapamil hidroklorür plazma seviyesi	
Barbitüratlar		
Fenobarbital	↑ Oral verapamil klerensi (~ 5 kat)	
Benzodiyazepinler ve diğer anksiyolitikler		
Buspiron	↑ Buspironun EAA değerinde C_{maks} değerinde (~ 3-4 kat)	
	Verapamil hidroklorür plazma seviyesinde artış	
Midazolam	↑ Midazolam EAA (~3 kat) ve C_{maks} (~ 2 kat) ↑ Verapamil hidroklorür plazma seviyesi	
Beta blokerler		

Metoprolol	Anjina hastalarında ↑ metoprolol EAA (~%32,5) ve C_{maks} (~%41) ↑ Verapamil hidroklorür plazma seviyesi	Bkz. Bölüm 4.4
Propranolol	Anjina hastalarında ↑ propranolol EAA (~%65) ve C_{maks} (~%94) ↑ Verapamil hidroklorür plazma seviyesi	
Kalp glikozitleri		
Digitoksin	↓ Digitoksin toplam vücut klerensi (~%27) ve ekstrarenal klerens (~%29)	
Digoksin	Sağlıklı bireylerde: ↑ digoksin C_{maks} (~%44), digoksin C_{12saat} (~%53), digoksin C_{ss} (~%44) ve digoksin EAA (~%50)	Digoksin dozunun düşürülmesi (Bkz. ayrıca Bölüm 4.4)
H_2 Reseptör antagonistleri		
Simetidin	↑ Verapamil EAA,R: (~%25), S: (~%40); ve R- ve S-verapamil klerensinde buna karşılık gelen ↓	Simetidin, Verapamilin intravenöz olarak verilmesini takiben verapamil klerensini düşürmektedir.
İmmünolojikler/İmmünsüpresifler		
Siklosporin	↑ Siklosporin EAA, C_{ss}, C_{maks} (~%45)	
Everolimus	Everolimus: ↑EAA (~3,5 kat) ve C_{maks} (~2.3 kat) değerlerinde Verapamil: ↑C_{dip} değerinde (~2,3 kat)	Everolimus konsantrasyon tayini ve doz ayarlaması gerekebilir
Sirolimus	Sirolimus ↑ EAA değerinde (~2,2 kat); S-verapamil ↑EAA değerinde (~1,5 kat)	Sirolimus konsantrasyon tayini ve doz ayarlaması gerekebilir
Takrolimus	Takrolimus düzeylerinde olası ↑	
Lipid düşürücü ajanlar (HMG CoA redüktaz inhibitörleri)		
Atorvastatin	Atorvastatin düzeylerinde olası ↑ ↑ verapamil EAA (~%43)	İlave bilgi aşağıdadır
Lovastatin	Lovastatin düzeyinde olası artış Verapamil EAA (~%63) ve C_{maks} (~%32) değerlerinde olası ↑	
Simvastatin	↑ Simvastatin EAA (~2,6 kat), C_{maks} (~4,6 kat)	
Serotonin reseptör agonistleri		
Almotriptan	↑ Almotriptan EAA (~%20) ↑ C_{maks} (~%24) ↑ Verapamil hidroklorür plazma seviyesi	
Ürikozürikler		
Sulfinpirazon	↑ Verapamil oral klerensi (~3 kat) ↓ Biyoyararlanım (~%60) İntravenöz verapamil uygulamasının ardından FK değişimi yok	Antihipertansif etki azalabilir

Antikoagülanlar		
Dabigatran	Dabigatran EAA (%70'e kadar) ve C_{maks} (%90'a kadar) değerinde ↑	Kanama riski artabilir. Eş zamanlı olarak oral verapamil alınması durumunda dabigatranın dozunun düşürülmesi gerekmektedir. (ayrıca dabigatranın doz talimatına bakınız).
Diğer kardiyak ajanlar		
İvabradin	Verapamilin ivabradine ilave olarak kalp hızını düşürücü etkisi nedeniyle, ivabradin ile eş zamanlı kullanılması kontrendikedir.	Bkz. Bölüm 4.3
Diğer		
Greyfurt suyu	↑ R- (~%49) ve S- (~%37) verapamil EAA ↑ R- (~%75) ve S- (~%51) verapamil Cmaks	Eliminasyon yarı ömrü ve renal klerens etkilenmez. Isoptin uygulaması sırasında greyfurt suyu içeren yiyecek ve içecekler tüketilmemelidir.
St. John bitkisi	↓ R- (~%78) ve S- (~%80) Verapamil EAA ile buna karşılık gelen C_{maks} azalmaları	

Diğer İlaç Etkileşimleri ve İlave İlaç Etkileşim Bilgileri

HIV antiviral ajanlar
Ritonavir gibi bazı HIV antiviral ajanların potansiyel metabolik inhibisyonuna bağlı olarak, verapamilin plazma konsantrasyonları artabilir. Verapamil dikkatli kullanılmalı veya dozu azaltılmalıdır. Benzer şekilde verapamil yıkımlarını etkileyerek bu ilaçların plazma seviyesinde artışa neden olabilir.

Lityum
Eşzamanlı lityum tedavisi durumunda, lityumun etkilerine karşı duyarlılığın arttığı (nörotoksisite) bildirilmiştir; bu sırada lityum seviyesi ya değişmemiş ya da yükselmiştir.

Ancak, verapamil verilmesi, sürekli olarak oral lityum kullanan hastaların serumunda lityum seviyesinin düşmesine neden olmuştur. Bu nedenle, her iki etkin maddeyi de alan hastaların sık aralıklarla izlenmeleri gerekir.

Nöromusküler blokerler
Gerek klinik veriler gerekse hayvan çalışmalarında elde edilen veriler, verapamilin kas gevşeticilerin etkilerini artırılabileceğini göstermektedir (kürar tip ve depolarize edici). Bu nedenle, ikisi birlikte verildiğinde verapamil dozunun ve/veya kas gevşeticinin dozunun düşürülmesi gerekebilmektedir.

Asetil salisilik asit
Kanama eğiliminde artış görülebilir.

Etanol (Alkol)
Etanol yıkımında gecikme ve etanol plazma seviyesinde artış, bununla birlikte alkolün etkisinde de artış görülebilir.

HMG Co-A Redüktaz İnhibitörleri ("Statinler")
Verapamil alan bir hastada HMG CoA redüktaz inhibitörleriyle (simvastatin, atorvastatin veya lovastatin) tedaviye mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve yukarı doğru titreedilmelidir. Eğer halen HMG CoA redüktaz inhibitörü alan bir hastaya verapamil tedavisi eklenecekse, statin dozunun azaltılması ve serum kolesterol konsantrasyonlarına göre yeniden titre edilmesi gündeme getirilmelidir.

Verapamil ile simvastatinin yüksek dozlarda ve eşzamanlı kullanılmaları durumunda miyopati/rabdomiyoliz riski artmaktadır. Simvastatin dozunun uygun şekilde ayarlanması gerekir. (Bkz. Üreticinin ürün bilgisi; bkz. ayrıca Bölüm 4.4).
Fluvastatin, pravastatin ve rosuvastatin CYP3A4 tarafından metabolize edilmezler ve verapamil ile etkileşim olasılıkları daha azdır.

Antihipertansifler, diüretikler, vazodilatörler:
Kan basıncında aşırı düşme riski ile birlikte antihipertansif etkide artış görülebilir.

Antiaritmikler (örn. flekainid, disopiramid), beta reseptörü blokerleri (örn. metoprolol, propranolol), inhale anestezikler:
Kardiyovasküler etkilerde karşılıklı artış (daha yüksek dereceli AV blokajı, kalp frekansında daha yüksek dereceli düşüş, kalp yetmezliğinin ortaya çıkması, kan basıncında şiddetli düşüş) görülebilir.

İntravenöz verapamil uygulanan hastalarda intravenöz beta reseptör blokerleri eşzamanlı uygulanmamalıdır (yoğun bakım servisi hariç; bkz. ayrıca Bölüm 4.3). İntravenöz verapamil ile antiadrenerjik etkin maddelerin eşzamanlı uygulanması kan basıncında aşırı düşme meydana gelmesine neden olabilir. Özellikle de geçmişinde örneğin ağır kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği veya kısa süre önce geçirilmiş kalp enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda, intravenöz verapamil ile eşzamanlı olarak intravenöz beta-bloker veya disopiramid verildiğinde, bu istenmeyen etkilere yönelik risk artmaktadır, çünkü her iki madde sınıfı da miyokard kontraktiliteyi ve AV iletimini baskılamaktadır (bkz. ayrıca Bölüm 4.8).

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
KARVERA SR'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. KARVERA SR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Verapamil plasentaya geçmektedir. Umbilikal vendeki plazma konsantrasyonu anne kanının plazma konsantrasyonunun %20-92'si kadardır. Bu maddenin gebelik sırasında kullanılması ile ilgili olarak yeterli deneyim bulunmamaktadır. Oral olarak uygulama yapılmış gebe

kadınlarla ilgili sınırlı sayıdaki veriler teratojen etkiler hakkında bir sonuca varmak için yeterli değildir. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bu nedenle verapamil hidroklorür gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde kullanılmamalıdır. Gebeliğin üçüncü trimesterinde de sadece zorunlu endikasyon durumunda ve anne ve çocukla ilgili risk dikkate alınarak kullanılmalıdır. Verapamilin uterus kasının gevşemesine neden olabileceği olasılığı göz önüne alınmalıdır.

Laktasyon dönemi
Verapamil, anne sütüne geçer (sütteki konsantrasyonu anne plazma konsantrasyonunun yaklaşık %23'ü oranında). Oral yoldan verapamil uygulanan insanlardan alınan sınırlı verilere göre bebekteki verapamil bağıl dozun düşük olduğu tespit edilmiştir (annenin ağızdan aldığı dozun 0,1-1%) ve bundan dolayı verapamil kullanımı emzirme döneminde uygun olabilir. Süt emen bebeklerdeki potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda, laktasyon döneminde verapamil ancak anne sağlığı için gerekliyse kullanılmalıdır.
İzole vakalarda verapamilin prolaktin sekresyonunu artırdığına ve galaktoreye neden olabileceğine dair veriler bulunmaktadır.

Üreme yeteneği (Fertilite)
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Farklı bireysel reaksiyonlara bağlı olarak, bazen araba ve diğer makineleri kullanma ve riskli koşullarda çalışma yetisi azalabilir. Bu durum özellikle tedavinin başlangıcında, doz yükseltildiğinde, başka bir ilaçtan geçiş yapıldığında ve alkol alınması halinde geçerlidir. Muhtemelen verapamil alkolün kandaki seviyesini artırmakta ve eliminasyonunu yavaşlatmakta, bunun sonucunda da alkolün etkilerini artırabilmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkilere ilişkin bildirimler klinik araştırmalar, pazarlama sonrası deneyimler veya IV. faz klinik çalışmalara dayanmakta olup, sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmaktadır:

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), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.
En yaygın bildirilen istenmeyen etkiler baş ağrısı, baş dönmesi ve uyuşukluk hissi, gastrointestinal şikayetler (bulantı, konstipasyon, abdominal şikayetler), ayrıca bradikardi, taşikardi, palpitasyonlar, hipotansiyon, sıcak basması, periferik ödem ve yorgunluk olmuştur.

Verapamil ile yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilen istenmeyen etkiler

MedDRA sistem organ sınıfı	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Çok seyrek**	**Bilinmiyor**
İmmün sistem hastalıkları					Aşırı duyarlılık
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi ve uyuşukluk hissi, baş ağrısı, nöropati		Parestezi, tremor		Ekstrapiramidal semptomlar, paraliz (tetraparezi)[1], kramplar
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Glukoz toleransında azalma			Hiperkalemi
Psikiyatrik hastalıklar	Sinirlilik		Somnolan s		
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Tinnitus		Vertigo
Kardiyak hastalıklar	Bradikardi, kalp yetmezliği gelişmesi veya var olan kalp yetmezliğind e kötüleşme, kan basıncında aşırı düşüş ve/veya ortostatik regülasyon bozuklukları	Palpitasyonlar, taşikardi			AV blok (I., II., III. derece), kalp yetmezliği, sinüs arresti, sinüs bradikardisi, asistoli
Vasküler hastalıklar	Sıcak basması, hipotansiyon				
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar					Bronkospazm, Dispne
Gastrointestinal hastalıklar	Konstipasyo n, bulantı	Karın ağrısı	Kusma		Abdominal şikayetler, gingiva hiperplazisi, ileus

Hepato-bilier hastalıkları		Muhtemelen alerjiye bağlı hepatit nedeniyle karaciğer enzimlerinde reversibl artış			
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Eritromelalji		Hiperhidroz	Fotodermatit	Anjiyoödem, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, alopesi, kaşıntı, pruritus, purpura, makulopapulöz ekzantem, ürtiker
Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları				*Miyastenia gravis*'te, Lambert- Eaton Sendromunda ve ilerlemiş Duchenne kas distrofisinde kötüleşme	Artralji, kas zayıflığı, miyalji
Renal ve üriner hastalıklar					Böbrek yetmezliği
Üreme sistemi ve meme hastalıkları					Erektil disfonksiyon, galaktore, jinekomasti
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Periferik ödem	Yorgunluk			
Araştırmalar					Kandaki prolaktin değerinde yükselme.

[1] Verapamil ve kolşisinin birlikte uygulanması ile bağlantılı paraliz (tetraparezi) hakkında tek bir pazarlama sonrası raporu bulunmaktadır. Bunun nedeni, CYP3A4'ün ve P-gp'nin verapamil tarafından inhibe edilmesi sonucunda kolşisinin kan-beyin bariyerini geçmiş olması olabilir (bkz. ayrıca Bölüm 4.5)

Kalp pili olan hastalarda verapamil tedavisi ile hız ve algı eşiklerinin artabileceği göz ardı edilmemelidir.

Ağır kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği veya kısa süre önce geçirilmiş miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklar öyküsü olan hastalarda intravenöz verapamil ile eşzamanlı olarak intravenöz beta-bloker veya disopiramid verilmesi durumunda ciddi istenmeyen etkilerin ortaya çıkma riski, her iki etken maddenin de kardiyodepresif etkiye sahip olması nedeniyle artmaktadır (bkz. ayrıca Bölüm 4.5).

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

Aşırı dozun semptomları
Verapamil hidroklorid zehirlenmesi sonrasında toksisite semptomları, alınan miktara, doz aşımı zamanına ve miyokard kontraktilitesine (yaşa bağımlı) bağlıdır. Şiddetli verapamil zehirlenmesi vakalarında şu semptomlar gözlenir:

Kan basıcında şiddetli düşüş, kalp yetmezliği, kardiyovasküler şok veya kardiyak arestle sonuçlanabilen bradikardi veya taşikardi (AV disosiyasyonla birlikte junctional kaçış ritmi ve yüksek derece AV blok)
Komaya kadar giden bilinç bulanıklığı, hiperglisemi, hipokalemi, metabolik asidoz, hipoksi, pulmoner ödemle birlikte kardiyojenik şok, böbrek fonksiyonunda bozukluk ve nöbetler. Nadiren ölüm bildirilmiştir.

Aşırı dozun tedavisi:
Temel terapötik amaç bileşiğin elimine edilmesinin sağlanması ve stabil kardiyovasküler fonksiyonun geri kazandırılmasıdır.

Alınacak terapötik önlemler, uygulama zamanı ve şekline ve semptomların cinsi ve şiddetine bağlı olacaktır.

Uzamış salınımlı formülasyonların büyük miktarları ile zehirlenme durumlarında, ilacın alımından 48 saatten daha uzun bir süre sonra bağırsaklardan salınabileceği ve emilebileceği unutulmamalıdır.

Gastrointestinal motilite (bağırsak sesleri) yoksa, verapamil hidroklorid ile oral intoksikasyondan sonra ilaç alımını takiben sonra 12 saat geçmiş olsa bile midenin yıkanması tavsiye edilir. Uzamış salınımlı ürünlerle zehirlenmeden şüphe ediliyorsa, yoğun eliminasyon önlemleri endikedir (kusmanın uyarılması, endoskopi gözetiminde mide ve ince bağırsakların drenajı, intestinal lavaj, pürgatifler ve yüksek kolonik lavmanlar).

Hemodiyaliz önerilmez, çünkü verapamil hidroklorid diyaliz için uygun değildir. Ancak, hemofiltrasyon ve muhtemelen plazmaferez (kalsiyum kanal blokerlerinin plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanması) önerilir.

Kapalı kalp masajı, suni solunum, defibrilasyon ve/veya pacemaker tedavisi gibi standart acil resüsitasyon önlemleri önerilir.

Spesifik önlemler:

Kardiyodepresan etkiler, hipotansiyon ve bradikardinin giderilmesi.

Bradikardi semptomatik olarak atropin ve/veya beta sempatomimetikler (isoprenalin, orsiprenalin) uygulayarak tedavi edilir. Yaşamı tehdit eden bradikardi kısa süreli pacemaker tedavisi gerektirir. Asistoli beta adrenerjik stimülasyon (izoprenalin) da dahil olağan metotlarla tedavi edilmelidir.

Kalsiyum spesifik bir antidottur. %10 kalsiyum glukonat solüsyonundan 10-20 ml intravenöz olarak (2,25-4,5 mmol) verilir ve gerektikçe tekrarlanır veya sürekli infüzyon şeklinde (5 mmol/saat) uygulanır.

Kardiyojenik şok ve arteriyel vazodilatasyonun bir sonucu olan hipotansiyon dopamin (25 µg /kg/dk'a kadar), dobutamin (15 µg /kg/dk'a kadar), adrenalin veya noradrenalin ile tedavi edilir. Bu ilaçların doz ayarlaması sadece elde edilen yanıta bağlıdır. Serum kalsiyum düzeyleri normalin üst sınırında veya biraz yukarısında tutulmalıdır. Arteriyel dilatasyon nedeni ile detoksifikasyonun erken safhalarında sıvı (Ringer's solüsyonu veya serum fizyolojik) uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Direkt Kardiyak Etkili Selektif Kalsiyum Kanal Blokerleri, Fenilalkilamin türevleri
ATC kodu: C08DA01

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler
Verapamil kalsiyum antagonistleri grubundandır. Bu maddeler kalsiyumun kas hücresi membranından içeri girmesini inhibe edici etkiye sahiptirler.
Özellikle de damarların ve gastrointestinal kanalın bulunduğu bölgede olmak üzere düz kaslar üzerinde kalsiyum antagonisti olarak da etki eder. Vasküler düz kaslar üzerindeki etkisi vazodilatasyon şeklinde ortaya çıkar.

Kalsiyum antagonisti olan verapamil miyokard üzerinde de belirgin etkiye sahiptir. AV nodları üzerindeki etkisi ileti süresinin uzamasıyla görülür. Miyokard üzerinde negatif inotrop etki meydana gelebilir.

İnsanlarda vazodilatasyon nedeniyle total periferik dirençte azalma meydana gelir. Dakikadaki kardiyak çıkış hacminde reflekse dayalı bir artış oluşmaz. Kan basıncı buna bağlı olarak düşer.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Verapamil aynı miktarda R ve S enantiyomerden oluşan bir rasemik karışımdır. Verapamil önemli ölçüde metabolize olur. Norverapamil idrarda saptanabilen 12 metabolitten biridir; verapamilin farmakolojik aktivitesinin %10-20'sine sahiptir ve atılan etkin maddenin %6'sını oluşturur.

Norverapamilin ve verapamilin kararlı hal plazma konsantrasyonları karşılaştırılabilir niteliktedir. Günde bir kez verilmek suretiyle kararlı hal durumuna üç-dört gün sonra erişilmektedir.

Emilim:
Oral olarak verildikten sonra verapamilin %90'ından fazlası hızla ince bağırsakta emilir. Değişime uğramadan kalan maddenin ortalama sistemik biyoyararlanımı uzatılmış salınımlı olmayan verapamil tek doz uygulamasından sonra %22, uzatılmış salınımlı verapamil uygulamasından sonra ise yaklaşık %32'dir; bunun nedeni belirgin hepatik ilk geçiş etkisidir.

Tekrarlayan uygulamada biyoyararlanım yaklaşık olarak iki kat daha yüksektir. Maksimum plazma seviyesine uzatılmış salınmayan verapamil verilmesini takiben bir-iki saat sonra ulaşılmakta, uzatılmış salınımlı verapamil verilmesini takiben ise dört-beş saat sonra ulaşılmaktadır.

Norverapamilin maksimum plazma konsantrasyonlarına bir saat sonra (uzatılmış salınımsız) ve beş saat sonra (uzatılmış salınımlı) ulaşılmaktadır.

Yemekle birlikte alınmasının verapamilin biyoyararlanımı üzerinde bir etkisi yoktur.

Dağılım:
Verapamil vücut dokularında önemli ölçüde dağılır, dağılım hacmi sağlıklı kişilerde 1,8-6,8 litre/kg'dır. %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Metabolizma:
Verapamil büyük ölçüde metabolize olmaktadır. In vitro çalışmalar sitokrom-P450 izoenzimleri CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C18 tarafından metabolize edildiklerini göstermektedir. Sağlıklı erkeklerde oral yoldan alınan verapamilin büyük kısmı karaciğerde metabolize olmaktadır; çoğu sadece eser miktarda olmak üzere 12 metabolit belirlenmiştir. Metabolitlerin büyük bir kısmı verapamilin çeşitli N-dealkillenmiş ve O-dealkillenmiş bozunma ürünlerinden oluşmaktadır. Bunlardan sadece norverapamil belirgin bir farmakolojik etkiye sahiptir (ana maddenin yaklaşık %20'si kadar); bu etki köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada gözlemlenmiştir.

Eliminasyon:
İntravenöz infüzyonu takiben verapamil, hızlı ve erken bir dağılım fazı (yarılanma ömrü yaklaşık dört dakika) ve yavaş bir terminal eliminasyon fazı (yarılanma ömrü iki-beş saat) olmak üzere iki değişkenli olarak elimine olmaktadır.

Oral yoldan verildikten sonra verapamilin eliminasyon yarılanma ömrü üç-yedi saattir.

Verilen dozun yaklaşık %50'si 24 saat içinde, %70'i beş günde renal yoldan elimine olmaktadır. %16 kadarı feçes ile atılmaktadır. Renal olarak atılan etkin maddenin yaklaşık %3-4'ü değişikliğe uğramamış şekliyle atılmaktadır. Toplam klerens yaklaşık olarak hepatik kan akış hızı kadar olmak üzere yaklaşık 1 litre/saat/kg'dır (aralık: 0,7-1,3 litre/saat/kg).

Klerenste bireyler arası büyük farklar bulunmaktadır.

Özel popülasyonlar
Pediatrik popülasyon
Çocuklarda ve adolesanlarda sadece sınırlı farmakokinetik veriler bulunmaktadır. İntravenöz uygulamayı takiben ortalama yarılanma ömrü 9,17 saat, ortalama klerens ise 30 litre/saat olurken, bu değer 70 kg ağırlığında bir erişkinde 70 litre/saat olmaktadır. Oral uygulama sonrası kararlı hal plazma konsantrasyonları çocuklarda erişkinlerdekine nazaran daha düşük olmaktadır.

Geriatrik popülasyon
Kan basıncı yüksek olan hastalarda yaş farmakokinetik etkiler üzerinde etkili olabilmektedir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaşlı hastalarda uzamış olabilir. Verapamilin antihipertansif etkisi yaşa bağlı değildir.

Böbrek yetmezliği
Böbrek fonksiyon bozukluğunun verapamilin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi yoktur; bu durum son evre böbrek yetmezliği hastalarıyla böbrekleri sağlıklı hastalar arasında yapılan karşılaştırma çalışmaları ile gösterilmiştir.

Verapamil ve norverapamil hemodiyaliz ile uzaklaştırılamamaktadır.

Karaciğer yetmezliği
Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrü uzamaktadır; bunun nedeni oral olarak alınan maddenin düşük klerense sahip olması ve dağılım hacminin yükselmiş olmasıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
In vitro ve *in vivo* araştırmalarda mutajenisiteye yönelik veri elde edilmemiştir.
Sıçanlar üzerinde yapılan uzun süreli çalışmada tümörijenisite potansiyeline yönelik veri elde saptanmamıştır.

Tavşan ve sıçanlar üzerinde yapılan embriyo-toksisite çalışmalarında 15 mg/kg ve 60 mg/kg'a kadar olan günlük dozlarda teratojenisite potansiyeline yönelik veri saptanmamıştır. Ancak sıçanlarda, maternal toksik düzeylerde embriyoletalite ve büyüme geriliği (yavruda düşük ağırlık) görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Nötral Şeker ve Mısır Nişastası Mikrogranülleri
Beyazlatılmış Mumsuz Şellak
Eudragit L 100
Eudragit L 30D
Eudragit NE 30D
Dietil Ftalat
Talk

6.2 Geçimsizlikler
Mevcut değil.

6.3 Raf ömrü
24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar
15°C-30°C arasında, ışıktan uzakta, çocukların erişemeyecekleri yerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
PVC Aluminyum blister ambalajlarda 30 ve 50 kapsül

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A. Ş.
Barbaros Bulvarı 76-78
80690 Beşiktaş-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI
165/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 20.07.1993
Ruhsat yenileme tarihi: 25.06.2003

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ