

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VERAPİN FORTE 240 mg/4 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her film tablet, 240 mg sürekli salım formunda verapamil hidroklorür ve 4 mg trandolapril içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....151.00 mg

Sodyum aljinat.....150.00 mg

Sodyum stearil fumarat...2.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Kızıl kahverengi, oval, bikonveks, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VERAPİN FORTE, hipertansiyon tedavisinde endikedir. Monoterapinin yeterli olmadığı durumlarda kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Yetişkinler:

Pozoloji

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

Uygulama sıklığı ve süresi

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

Uygulama şekli

VERAPİN FORTE 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. Ağır böbrek bozukluğunda ise kontrendikedir (Bkz. Kontrendikasyonlar ve Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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. Kontrendikasyonlar ve Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

VERAPİN FORTE çocuklarda ve ergenlerde (<18 yaş) kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon:

VERAPİN FORTE sadece kısıtlı sayıda yaşlı hipertansif hasta üzerinde incelenmiştir. Farmakokinetik veriler VERAPİN FORTE'nin sistemik yararlanımının, genç hipertansiflere kıyasla yaşlılarda daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bazı yaşlı hastalarda kan basıncını azaltıcı etki diğerlerinden daha güçlü olabilir. Tedavi başlangıcında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3 Kontrendikasyonlar

VERAPİN FORTE 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 duyarlılık,
- Daha önce bir ADE inhibitör tedavisiyle ilişkili anjiyörotik ödem öyküsü,
- Hereditör/idiyopatik anjiyörotik 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,
- Bir aksesuar iletim yolu ile ilişkili atriyal fibrilasyon/flutter (Örn. WPW sendromu),
- Ağır böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi ≤ 30 ml/dk),
- Diyaliz,
- Karaciğer sirozu ile birlikte asit,
- Aort ya da mitral stenoza, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati,
- Primer aldosteronizm,
- Gebelik,
- Laktasyon,
- Çocuklarda kullanım (< 18 yaş).
- IV beta blokörler ile eş zamanlı kullanımı (Yoğun bakım ünitesi hariç)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Semptomatik hipotansiyon: VERAPİN FORTE, 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 FORTE tedavisine genellikle devam edilebilir.

Kalp yetmezliği: Verapamil bileşeninden dolayı VERAPİN FORTE, ciddi ventriküler bozukluğu (örn. ejeksiyon fraksiyonu %30'un altında, pulmoner wedge basıncı 20 mm Hg'dan yüksek, ya da şiddetli kalp yetmezliği belirtileri) olan hastalarda, ayrıca herhangi bir derecede ventrikül fonksiyon bozukluğu bulunan ve beta adrenerjik blokör almakta olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu: Orta dereceli renal bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir (Bkz. Kontrendikasyonlar).

VERAPİN FORTE renal disfonksiyonlu hastalarda hiperkalemi oluşturabilir.

Şiddetli derecede renal bozukluğu olan hastalarda, kreatinin klirensi 30 mL/dakikadan düşükse trandolapril dozunun düşürülmesi gerekebilir.

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

VERAPİN FORTE ile sekonder hipertansiyon ve özellikle renovasküler hipertansiyon tablolarında yeterli deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, özellikle bilateral renal arter stenozu olan hastalar ya da işlevsel tek böbreklerinde unilateral renal arter stenozu olan kişiler (Örn. böbrek transplantasyonu hastaları) böbrek fonksiyonlarının akut olarak kaybedilmesi tehlikesi altında olduğundan, bu gibi hastalara VERAPİN FORTE uygulanmamalıdır.

Önceden belirgin bir böbrek hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda trandolapril bir diüretik ile birlikte verildiğinde kan üre azotu ve serum kreatinin değerlerinde yükselme görülebilir.

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

Karaciğer fonksiyon bozukluğu: Trandolapril aktif formuna karaciğerde metabolize olan bir ön-ilaç olduğu için, karaciğer bozukluğu olan hastalarda özel bir dikkat ve yakından gözlem gereklidir.

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu: Bu hastalarda yeterli terapötik deneyim bulunmaması nedeniyle, VERAPİN FORTE kullanılması önerilemez. VERAPİN FORTE karaciğer sirozu ile birlikte asidi olan hastalarda kontrendikedir.

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

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.

İdiyopatik anjiyonörotik ödem öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır ve anjiyonörotik ödem bir ADE inhibitörüne karşı advers reaksiyon olarak gelişmiş ise VERAPİN FORTE kontrendikedir (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Nötropeni/Agranülositoz: Nötropeni riski doz ve tip ile ilişkili gibi görünmektedir ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Komplike olmayan 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 immüno-supresif ajanlar ile tedavi gören hastalarda ortaya çıkabilir. ADE inhibitörüne 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 FORTE sadece kısıtlı sayıda yaşlı hipertansif hasta üzerinde incelenmiştir. Farmakokinetik veriler VERAPİN FORTE'nin sistemik yararlanımının, genç hipertansiflere kıyasla yaşlılarda daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bazı yaşlı hastalarda kan basıncını azaltıcı etki diğerlerinden 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.

İleti bozuklukları/Bradikardi:

Pazarlama sonrası dönemde VERAPİN FORTE 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 FORTE, "Hasta sinüs sendromu" ve AV ileti bozukluğu olan hastalarda kullanılmalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar). Hastalar, VERAPİN FORTE verilmeden önce bu yönlerden tekrar değerlendirilmeli ve eşzamanlı olarak kullanılan ilaçlar bakımından sorgulanmalıdır. VERAPİN FORTE, 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 FORTE nöromusküler iletiyi etkileyen hastalıkları (Myasthenia gravis, Lambert-Eaton sendromu, ilerlemiş Duchenne musküler distrofi) olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

Hemodiyaliz hastaları: Eş-zamanlı olarak ADE inhibitör tedavisi gören ve poliakrilonitril metalil sulfonat yüksek akışlı membranlar (Örn. "AN 69") ile hemodiyalize giren hastalarda anaflaktoid reaksiyonlar görülmüştür. Bu nedenle böyle hastalarda bu gibi membranlar kullanılmalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar).

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.

Çocuklar:

VERAPİN FORTE çocuklarda incelenmemiştir, dolayısıyla bu yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir.

Genel:

Halen diüretik tedavi almakta olan bazı hastalarda, özellikle de bu tedavi yakın bir zamanda başlatılmışsa, trandolapril tedavisinin başlatılmasıyla kan basıncındaki düşme aşırı olabilir.

VERAPİN FORTE, aort stenozu ya da çıkış obstrüksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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

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

Laktoz

VERAPİN FORTE, laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal 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.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Verapamil hidroklorür, sitokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C18 tarafından metabolize edilir. Verapamilin CYP3A4 ve P-glikoprotein (P-gp) enzimlerinin inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Bu enzimin inhibitörleriyle plazma verapamil düzeylerinde artış, indükleyicileriyle ise azalmaya yol açan, klinik olarak önemli etkileşimler bildirilmiştir; bu nedenle hastalar ilaç etkileşimleri yönüyle izlenmelidir.

Önerilmeyen Birlikte Kullanımlar:

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 birlikte kullanım endike olduğunda, bunlar dikkatle ve serum potasyumu sık aralıklarla izlenerek kullanılmalıdır.

Kullanım Sırasındaki Önlemler:

Antihipertansif ajanlar: VERAPİN FORTE'nin hipotansif etkisinde artış.

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.

Trandolapril, tiyazid türevi diüretiklerin yol açtığı potasyum kaybını hafifletebilir.

Lityum: Verapamil ile birlikte kullanılan lityumun etkilerinde hem artış hem de azalmanın bildirildiği raporlar bulunmaktadır. ADE inhibitörlerinin lityum ile eşzamanlı uygulanmaları lityum atılımını azaltabilir. Serum lityum düzeyleri sık aralarla izlenmelidir.

Anestezik ilaçlar: VERAPİN FORTE belirli anestezik ilaçların hipotansif etkilerini artırabilir.

Narkotik ilaçlar/antipsikotikler: Postural hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Allopurinol, sitostatik ya da immünosupresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler ve prokainamid: ADE inhibitörleriyle eşzamanlı uygulama lökopeni riskinde artmaya yol açabilir.

Kardiyodepresif ilaçlar: VERAPİN FORTE'nin içeriğinde bulunan Verapamil ile birlikte kardiyodepresif 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) kardiyomyopati hastalarda birlikte kullanımı, olguların küçük bir kısmında hipotansiyon ve pulmoner ödem ile sonuçlanmıştır.

Digoksin: VERAPİN FORTE'nin içeriğinde bulunan Verapamilin digoksin ile eşzamanlı olarak kullanılmasının, plazma digoksin konsantrasyonlarında, digoksin dozajının azaltılmasını gerektiren %50-75 oranında artışla sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu nedenle, birlikte kullanımda, digoksine bağlı istenmeyen ciddi ek yan etkilerin görülebileceği gözönüne alınmalıdır.

Kas gevşeticiler: Kas gevşeticilerin etkisi kuvvetlenebilir.

Trankilizanlar/antidepresan ajanlar: Bütün antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, VERAPİN FORTE ile majör trankilizanlar ya da imipramin içeren antidepresan ilaçlar kombine edildiğinde, ortostatik hipotansiyon riski artmaktadır.

Dikkate Alınması Gereken Noktalar:

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar: Bir non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ajanın uygulanması ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir. Bundan başka NSAİ'ler ve ADE inhibitörlerinin serum potasyum artışı üzerinde ek bir etki gösterdikleri, diğer taraftan renal fonksiyonun azalabileceği tanımlanmıştır. Bu etkiler prensip olarak geri dönüşümlüdür ve özellikle böbrek fonksiyonları kısıtlanmış hastalarda ortaya çıkar.

Trandolapril ile tedavi edilen bir hastada herhangi bir NSAİ ajan başlandığında ya da sonlandırıldığında, kan basıncı daha sık aralarla izlenmelidir.

Antasitler: ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımlarında azalmayı indüklerler.

Sempatomimetikler: ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilirler; hasta, istenilen etkinin elde edildiğinin doğrulanması amacıyla, dikkatle izlenmelidir.

Alkol: Hipotansif etkiyi kuvvetlendirir. Plazma etanol düzeyi yükselir.

Verapamil, karbamazepin, siklosporin ve teofilinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir; böylelikle bu bileşiklerde toksisite riskini artırır.

Everolimusun verapamil hidroklorür ile eşzamanlı kullanılması everolimus serum düzeyini artırabilir.

Rifampin, fenitoin ve fenobarbital, verapamil etkinliğini azaltırken, simetidin verapamilin etkisini artırabilir.

Klaritromisin verapamil hidroklorür ile eşzamanlı kullanılması klaritromisin serum düzeyini artırabilir.

Kolşisin: Kolşisin CYP3A ve eflüks transporteri P-glikoproteininin (P-gp) substratıdır. Verapamilin CYP3A ve P-gp'yi inhibe ettiği bilinmektedir. Verapamil ve kolşisin birlikte verildiğinde verapamille bağlı CYP3A ve P-gp inhibisyonu kolşisine maruziyeti artırabilir. Dolayısıyla kombine kullanım önerilmemektedir.

Dantrolen: Dantrolen uygulamasının ardından verapamil ile tedavi edilen koroner arter hastalarında hiperkalemi ve miyokart depresyonu bildirilmiştir. Dolayısıyla verapamil ile dantrolenin kombine kullanımını önerilmemektedir.

Antidiyabetikler: Bütün ADE inhibitörleriyle olduğu gibi, özellikle tedavi başlangıcında, kan glukozundaki düşmenin fazlaşması nedeniyle, antidiyabetiklerin (insülin veya oral antidiyabetikler) ya da VERAPİN FORTE dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

Greyfurt suyu: VERAPİN FORTE'nin bir bileşeni olan verapamilin plazma düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Greyfurt suyu bu nedenle VERAPİN FORTE ile birlikte alınmamalıdır.

Prazosin: Prazosin plazma düzeylerinde yükselme.

Midazolam: Midazolam plazma düzeylerinde yükselme.

Simvastatin/lovastatin/atorvastatin: Bu ajanların verapamil hidroklorür ile eşzamanlı kullanılmaları, simvastatin, lovastatin veya atorvastatin serum düzeylerini artırabilir. Atorvastatin ile eşzamanlı kullanımda verapamil AUC seviyesi yaklaşık olarak %42.8 artış gösterir.

HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)

Verapamil kullanan bir hastada HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (simvastatin, atorvastatin veya lovastatin gibi) ile tedavi olası en düşük dozdan başlatılmalıdır ve yukarı doğru titre edilmelidir. Eğer verapamil tedavisi, halihazırda HMG-CoA redüktaz inhibitörü (simvastatin, atorvastatin veya lovastatin gibi) alan bir hastaya başlanacak ise statin dozunda azaltma düşünülmelidir ve serum kolesterol konsantrasyonuna karşı tekrar titre edilmelidir.

Asetilsalisilik asit: Kanama eğiliminde artış.

Nöromusküler blokörler: Nöromusküler bloke edici ajanların etkisi potansiyelize olabilir. Antiaritmikler, beta-blokörler: Kardiyovasküler etkilerin karşılıklı olarak potansiyelize olması (daha yüksek dereceli AV blok, kalp hızında daha yüksek derecelerde azalma, kalp yetmezliğinin körüklenmesi ve hipotansiyonun potansiyelize olması).

Serotonin reseptör agonistleri: Verapamil, almotriptan düzeylerini artırabilir.

Ürikozürükler: Sülfonpirazon, verapamil biyoyararlanımını azaltırken, oral klirensini artırır. Böylelikle verapamilin kan basıncını düşürücü etkisi azalabilir.

St. John bitkisi: Verapamil plazma düzeyleri azalır.

HIV antiviral ajanlar: Ritonavir gibi bazı HIV antiviral ajanların metabolik inhibitör potansiyeline bağlı olarak, plazma verapamil konsantrasyonları artabilir. Dikkatli olunmalı ve gerekirse verapamil dozu düşürülmelidir.

Doksorubisin: Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında oral verapamil ile birlikte kullanımda doksorubisinin eğri altı değeri ve doruk plazma düzeyi artar; ancak ilerlemiş neoplazmaları olan hastalara uygulanan intravenöz verapamil, doksorubisin farmakokinetiğinde önemli değişikliklere neden olmaz.

Diğer:

ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda, hemodiyalizde kullanılan yüksek akışlı poliakrilonitril membranlara karşı anafaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu kimyasal sınıftaki diğer antihipertansiflerle olduğu gibi, diyalizdeki böbrek hastalarına ADE inhibitörleri reçete edilirken böyle bir kombinasyondan sakınılmalıdır.

Belirli inhalasyon anestetiklerinin hipotansif etkileri, ADE inhibitörleri ile kuvvetlenebilir.

Allopurinol, sitostatik veya immünosupresif ajanlar veya sistemik kortikosteroidler veya prokainamid eşzamanlı olarak ADE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığı takdirde lökopeni riskini artırabilir.

Antasitler ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımını düşürebilir.

ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkileri semptomimetikler ile düşürülebilir. Hastalar dikkatli bir biçimde takip edilmelidir.

Tüm antihipertansiflerle olduğu gibi nöroleptik veya trisiklik antidepresan ile kombinasyon ortostatik hipotansiyon riskini artırmaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C (birinci üç-ay) ve D (ikinci ve üçüncü üç-aylar).

Gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Doktorlar çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara verapamil ve ADE inhibitörü reçete etmeden önce gerekli bilgileri vermelidir.

Gebeliğin ilk üç ayında ADE inhibitörlerine maruziyeti takiben teratojenisite riski ile ilgili epidemiyolojik kanıtlar yeterli değildir. Ancak küçük bir risk artışı ihmal edilemez. Sürekli ADE inhibitör tedavisi zorunlu görülmediği takdirde gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanım açısından güvenlik profili saptanmış, alternatif bir antihipertansif tedaviye geçmelidir. Gebelik teşhisi konusunda ADE inhibitörleriyle tedavi hemen kesilmeli ve uygun ve alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Gebelik:

ADE inhibitörlerinin birinci trimesterde kullanımı önerilmemektedir. VERAPİN FORTE'nin gebe kadınlarda güvenli kullanımı üzerinde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, fetuslar ADE inhibitörleriyle temas ettikten sonra; gelişen neonatal akciğer hipoplazisi, intrauterin büyüme geriliği, patent duktus arteriyozus ve kranyal hipoplazi şeklinde anekdotal raporlar bulunmaktadır.

ADE inhibitörlerinin ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımı kontrendikedir. İkinci ve üçüncü trimesterlerde ADE inhibitör tedavisine maruziyetin insan fetotoksitesini (azalmış renal fonksiyon, oligohidramniyoz, kafatası ossifikasyonu retardasyonu) ve neonatal toksisiteyi (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir. Gebeliğin ikinci trimesterinde trandolapril maruziyeti olursa renal fonksiyonun ve kafatasının ultrason ile taranması önerilmektedir. Annesi ADE inhibitörü alan bebekler hipotansiyon açısından sıkı bir şekilde gözetim altında tutulmalıdır.

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

Laktasyon dönemi:

VERAPİN FORTE emzirme sırasında kontrendikedir.

Verapamil hidroklorür insan sütüne geçmektedir. Emzirme döneminde trandolapril kullanımı ile ilgili bilgi bulunmadığından trandolapril emzirme döneminde kontrendikedir.

Emzirme döneminde (bilhassa da yeni doğan veya vaktinden önce doğan bebeklerin emzirilmesi sırasında) daha iyi güvenlik 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 FORTE 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.

Spontan olarak bildirilen ya da klinik çalışmalarda gözlenen yan etkiler aşağıda verilmektedir. Advers ilaç reaksiyonları, her sistem-organ sınıfı içerisinde, belirtilen sıklık dereceleri kullanılarak, sıklık derecesi başlıkları altında sıralanmıştır.

Sıklık dereceleri: Yaygın ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $\leq 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$, $\leq 1/1,000$), çok seyrek ($\leq 1/10,000$), izole raporlar dahil.

Sistem-Organ Sınıfı	Sıklık Derecesi	İstenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Seyrek Çok seyrek	Herpes simpleks Bronşit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları:	Çok seyrek	Lökopeni, pansitopeni, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan Çok seyrek	Spesifiye edilmemiş allerjik reaksiyon Gammaglobulin artışı, spesifiye edilmemiş aşırı duyarlılık,
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın olmayan Seyrek	Hiperlipidemi Anoreksi
Psikivatrik hastalıklar	Yaygın olmayan Çok seyrek	Somnolans Agresyon anksiyete, depresyon, sinirlilik
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan Seyrek Çok seyrek	Baş dönmesi Tremor Kollaps Denge bozukluğu, uykusuzluk, parestezi veya hiperestezi, senkop ya da bilinç kaybı ile birlikte olan akut dolaşım yetmezlikleri, tat duyusunda sapmalar, halsizlik
Göz hastalıklar	Çok seyrek	Anormal/ bulanık görme
Kulak ve içkulak hastalıkları	Yaygın	Vertigo
Kardiyak hastalıklar	Yaygın Yaygın olmayan Çok seyrek	Birinci derece AVblok,bradikardi Çarpıntı Anjina pektoris, atriyal fibrilasyon, tam AV blok, spesifiye edilmemiş AV blok, kardiyak arrest, kalp yetmezliği, taşikardi
Vasküler hastalıklar	Yaygın Çok seyrek	Sıcak basması Ortostaz ya da kan basıncında dalgalanmalar dahil hipotansiyon, serebral hemoraji, periferik ödem, spesifiye edilmemiş ödem, yüz ve boyunda kızarmalar

Solunum , göğüs bozuklukları ve medivastinal hastalıklar	Yaygın Çok seyrek	Öksürük Astım, dispne, sinüslerde konjesyon
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın Yaygın olmayan Çok seyrek	Konstipasyon Abdominal ağrı, diyare, spesifiye edilmemiş gastrointestinal bozukluklar, bulantı Ağız/boğaz kuruluğu, pankreatit, kusma
Hepatobiliyer hastalıklar	Seyrek Çok seyrek	Hiperbilirubinemi Kolestaz, hepatit, sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan Seyrek Çok seyrek	Fasyal ödem, pruritus, döküntü, terlemede artış Alopesi. spesifiye edilmemiş deri bozuklukları Anjiyonörotik ödem, eritema multiforme, ekzantem ya da dermatit, psoriyazis, ürtiker
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok seyrek	Artralji, miyalji, miyasteni
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan Çok seyrek	İdrar yapma sıklığında artış/poliüri, pollaküri Akut böbrek yetmezliği
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Çok seyrek	Jinekomasti, impotans
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar	Yaygın Yaygın olmayan Çok seyrek	Baş ağrısı, bitkinlik ya da asteni Göğüs ağrısı Ödem
İncelemeler	Yaygın olmayan Çok seyrek	Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik Alkali fosfataz artışı, transaminazlarda artış, serum kreatinin artışı, kan üre azotunda artış, kan potasyumunda artış (hiperkalemi), immunoglobulinlerde artış, gamma-glutamiltransferaz (GT) artışı, kanda laktat dehidrojenaz (LDH) artışı, lipaz artışı

Aşağıdaki advers reaksiyonlar VERAPİN FORTE ile bağıntılı olarak henüz bildirilmemiş olup genel olarak ADE inhibitörleri ile bağlantılı olabilecekleri kabul edilmektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Hemoglobın ve hematokritte azalmalar ve tekil olgularda agranülositoz, pansitopeni. Konjenital G-6-PDH eksikliği olan hastalarda izole hemolitik anemi olguları bildirilmiştir. Hemoglobinde azalma, hematokritte azalma;

Psikiyatrik hastalıklar: Zaman zaman konfüzyon;

Sinir sistemi hastalıkları: Ender olarak uyku bozuklukları;

Kulak ve iç kulak hastalıkları: Ender olarak denge sorunları, tinnitus;

Kardiyak hastalıklar/vasküler hastalıklar: ADE inhibitörleri için hipotansiyon ile ilişkili olarak tekil olgular halinde aritmi, kardiyak arest, miyokard enfarktüsü, geçici iskemik ataklar ve serebral hemoraji bildirilmiştir;

Solunum, göğüs bozuklukları mediastinal hastalıklar: Ender olarak sinüzit, rinit, glossit ve bronkospazm;

Gastrointestinal hastalıklar: Zaman zaman hazımsızlık, tekil ileus olguları, pankreatit. intestinal anjiyoödem;

Hepatobiliyer hastalıklar: Tekil kolestatik ikter olguları;

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları: Zaman zaman Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermik nekroliz gibi alerjik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları. Bu tablolara ateş, miyalji, artralji, eozinofili ve/veya artmış Anti Nükleer Antikor (ANA) titreleri eşlik edebilir. Eritema multiforme;

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları: Akut böbrek yetmezliği;

İncelemeler: Kan üre ve plazma kreatinin artışları özellikle böbrek yetmezliği, şiddetli kalp yetmezliği ve renovasküler hipertansiyon varlığında ortaya çıkabilir. Ancak bu artışlar, ilacın bırakılmasıyla geri dönüşümlüdür.

ADE inhibitörleriyle tedaviye başlandıktan sonra, zaman zaman semptomatik ya da şiddetli hipotansiyon ortaya çıkmıştır. Bu durum özellikle, uyarılmış bir renin-anjiyotensin sistemi olan hastalar gibi belirli risk gruplarında oluşmaktadır.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar VERAPİN FORTE ile bağıntılı olarak henüz bildirilmemiş olup, genel olarak fenilalkilamin kalsiyum kanal blokerleri ile bağlantılı olabilecekleri kabul edilmektedir:

Kardiyovasküler sistem: Sinüs arresti, kalp yetmezliği gelişebilir veya var olan kalp yetmezliği ağırlaşabilir;

Sinir sistemi hastalıkları: Bazı durumlarda, ekstrapiramidal belirtiler (Parkinson hastalığı, koreoatetozis, distonik sendrom) oluşabilir. Şimdiye kadar olan deneyimler bu belirtilerin ilaç bırakıldığında iyileştiğini göstermektedir. Miyastenia graviste ağırlaşma, Lambert-Eaton sendromu ve ilerlemiş Duchenne musküler distrofisi olguları şeklinde izole raporlar bulunmaktadır;

Bağırsık sistemi hastalıkları: Aşırı duyarlılık;

Sindirim sistemi hastalıkları: Uzun dönemli tedaviyi takiben gingiva hiperplazisi son derecede nadirdir ve tedavinin durdurulmasından sonra geri dönüşümlüdür, abdominal ağrı/huzursuzluk;

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları: Stevens-Johnson sendromu ve eritromelalji tanımlanmıştır. İzole olgularda eritem gibi alerjik deri reaksiyonları;

Üreme sistemi ve meme bozuklukları: Hiperprolaktinemi, galaktore, jinekomasti;

Verapamil ile tedavi edilen serebrovasküler hastalık ya da anjina pectoris hastalarındaki aşırı hipotansiyon, miyokard enfarktüsü ya da serebrovasküler olaya yol açabilir.

Verapamil ve kolşisinin birlikte kullanılması ile ilgili olarak pazarlama sonrası bir paralizis raporu (tetraparezi) bulunmaktadır. Muhtemelen bunun nedeni verapamile bağı CYP3A4 ve P-gp inhibisyonu nedeni ile kolşisinin kan beyin bariyerini aşmasıdır. Dolayısıyla verapamil ile kolşisinin kombine kullanımı önerilmemektedir.

Trandolapril ile görülen önemli ek advers olaylar aşağıda vücut sistemlerine göre sıralanmıştır:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Agranülositoz;
Bağışıklık sistemi hastalıkları: Aşırı duyarlık reaksiyonları;
Sindirim sistemi hastalıkları: Kusma, abdominal ağrı, pankreatit;
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları: Alopesi;
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar: Ateş.

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 (TUFAM)'ne 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 FORTE ile doz aşımı sırasında, ADE inhibitörü bileşenine bağı olarak şiddetli hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit bozukluğu ve böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir. Belirgin bir doz aşımından sonra beklenebilecek en önemli belirti hipotansiyondur. Böyle bir durumda normal fizyolojik serum çözeltilisi uygulaması önerilmektedir.

Verapamil doz aşımının en önemli bulgu ve belirtileri ilacın kardiyovasküler sistemdeki farmakolojik aktivitelerine bağıdır ve periferik vazodilatasyondan kaynaklanan hipotansiyon ve bir negatif inotropik etki, sinüs düğümünde impuls üretiminin baskılanması ve sinüzal bradikardi, sinüs arresti, AV blok ve asistoli ile sonuçlanabilecek kardiyak impuls iletim bozukluklarıdır. Doz aşımı sonucunda ölümler görülmüştür.

Verapamil doz aşımı sonrasında, hasta bir yoğun bakım ortamında izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Doz aşımı tedavisinde verapamil'in gastrointestinal kanaldan daha fazla emilmesinin engellenmesi, toksik etkilere yönelik semptomatik tedavi ve bu ilacın kalsiyum-antagonistik etkilerinin kompanse edilmesi amaçlanmalıdır. Verapamil'in gastrointestinal kanaldan daha fazla emilmesi, mide lavajı, adsorban materyal (aktif tıbbi kömür) ve bir katartik (sodyum sülfat) uygulanarak engellenebilir. Şiddetli hipotansiyona (şok derecesinde) karşı yanıt olarak alınan genel destekleyici önlemlerin (başka bir deyişle plazma ya da plazma genişleticileri uygulanarak dolaşımda yeterli bir kan hacmi sağlanması) dışında, kalp kasının dopamin, dobutamin ya da izoproterenol gibi pozitif inotropik ilaçlar ile uyarılması gerekli olabilir. Geciktirilmiş salımlı ürünün gecikmiş absorpsiyon potansiyeli nedeniyle, hastalarda 48 saate kadar gözlem ve hospitalizasyon gerekebilir. Verapamil hidroklorür hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılmaz.

Atropin (ya da metilatropin) sinüzal bradikardi tedavisinde yararlı olabilir. AV blok semptomimetik ilaçlar (izoproterenol ya da metaproterenol) veya bir pacemaker ile tedavi edilmelidir. Asistoli durumunda kardiyopulmoner resüsitasyon, kardiyak pacing, vb. gibi

olağan yöntemler kullanılmalıdır. Kalsiyum antagonistik etki, parenteral kalsiyum uygulaması, örn. kalsiyum glukonat gibi, ile dengelenebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

VERAPİN FORTE, trandolapril ve sürekli salım formunda verapamil hidroklorür içeren bir kombinasyon ilacıdır.

Trandolapril, sülfidril içermeyen bir ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörü olan trandolaprilat'ın etil ester ön-ilacıdır. Trandolaprilin kimyasal ismi (2S,3aR,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-Karboksi-3-fenilpropil]alanil] heksahidro-2-indolinkarboksilik asit, 1-etil esterdir. Trandolapril kloroform, diklorometan ve metanolde çözünen (>100 mg/mL) renksiz, kristalize bir maddedir. Molekül ağırlığı 430.54 ve moleküler formülü $C_{24}H_{34}N_2O_5$ 'tir.

Verapamil hidroklorür kalsiyum iyonu giriş inhibitörüdür (yavaş kanal bloken ya da kalsiyum iyon antagonisti). Verapamil hidroklorür hemen hemen beyaz, kristalize bir tozdur; kokusuz ve tadı acıdır. Verapamil suda çözünür, kloroformda kolay çözünür, alkolde kısmen çözünür ve eterde pratik olarak çözünmez. Verapamil hidroklorür'ün kimyasal ismi benzenasetonitril, a-[3-[[2-(3,4-dimetoksifenil)etil] metilamino]propil]-3,4-dimetoksia-(1-metiletil)hidroklorür'dür. Molekül ağırlığı 491.07 ve moleküler formülü $C_{27}H_{38}N_2O_4$ HCl'dir.

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

ADE İnhibitörleri ve Kalsiyum Kanal Blokörleri \ Trandolapril ve Verapamil

ATC kodu: C09BB10

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

Verapamil:

Verapamil'in farmakolojik aktivitesi, vasküler düz kas hücreleri ve kalpteki iletili ve kontraktıl hücrelerin membranlarındaki yavaş kanallar yoluyla kalsiyum iyonları girişinin inhibisyonuna bağlıdır.

Verapamilin etki mekanizması aşağıdaki sonuçları sağlar:

1. Arteriyel vazodilatasyon: Verapamil periferik arteriyelleri dilate ederek gerek dinlenme durumunda gerekse belirli bir egzersiz düzeyinde, arteriyel basıncı düşürür. Total periferik dirençteki (ön-yük) bu düşme miyokardın oksijen gereksinimini ve enerji tüketimini azaltır.

2. Miyokard kontraktilesinde 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 (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 vazodilatör kinin peptidi olan bradikini 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 kalıcıdır. 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 kombinasyonu:

Ne hayvan çalışmaları ne de sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda verapamil ve trandolapril arasında farmakokinetik ya da RAS etkileşimleri ortaya konulmamıştır. Bu iki ilaçta gözlenen sinerjik aktivite, bu nedenle, bütünleyici farmakokinetik aktivitelere 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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Verapamil:

Emilim: Uygulanan verapamil'in %90' dan fazlası ince bağırsaktan 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.

Dağılım: Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşım süresi 4 saattir. Tekrarlı günde bir kez doz uygulama rejiminde kararlı duruma 3-4 gün sonra ulaşılır. Verapamilin plazma proteinlerine bağlanması %90 civarındadır.

Biyotransformasyon: Norverapamilin doruk plazma konsantrasyonu, dozdan 6 saat kadar sonra elde edilir. Norverapamil ve verapamilin kararlı durum plazma konsantrasyonları benzer niteliktedir.

Atılım: Tekrarlı uygulamalardan sonraki ortalama eliminasyon yarı ömrü 8 saattir. Dozun %3-4'ü böbreklerden değişmemiş ilaç olarak atılır. Metabolitlerin atılımı idrar (%70) ve feçes

(%16) yoluyla olmaktadır. Norverapamil idrarda tanımlanan 12 metabolitten biridir, verapamildeki farmakolojik aktivitenin %10-20'sine sahiptir, ve atılan ilacın %6'sını oluşturur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Verapamil kinetiği böbrek fonksiyon bozukluğundan etkilenmez. Böbrek fonksiyonunun verapamil atılımı üzerinde etkisi yoktur.

Karaciğer yetmezliği: Verapamilin biyoyararlanımı ve eliminasyon yarı ömrü karaciğer sirozu olan hastalarda artar. Verapamil kinetiği, bununla birlikte, kompanse hepatik disfonksiyonlu hastalarda değişmez.

Trandolapril:

Emilim: Oral yoldan uygulanan trandolapril hızla emilir. Absorpsiyonu %40-60 arasında ve yiyeceklerden bağımsızdır.

Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 30 dakika civarındadır.

Dağılım: Trandolaprilatın ortalama pik plazma konsantrasyonu değerlerine 3 ila 8 saat sonra ulaşılmaktadır. Trandolaprilatın plazma proteinlerine bağlanması %80'in üzerindedir. Trandolaprilat ADE'ye yüksek bir afiniteyle bağlanır ve bu doyurulabilir bir süreçtir. Dolaşımdaki trandolaprilatın çoğunluğu albumine doyurulabilir olmayan bir süreç ile bağlanır. Tekrarlı günde bir kez uygulama rejimiyle trandolaprilatın kararlı durumuna, sağlıklı gönüllülerde ve yanı sıra genç ve yaşlı hipertansif hastalarda yaklaşık 4 gün sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon: Trandolapril plazmadan çok hızlı bir şekilde kaybolur ve yarı ömrü bir saatin altındadır. Trandolapril plazmada, spesifik bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan trandolaprilat oluşturmak üzere hidrolize olur. Oluşan trandolaprilat miktarı, alınan besinlerden bağımsızdır. Trandolapril uygulaması sonrasında trandolaprilatın mutlak biyoyararlanımı %13 civarındadır. Birikimlerden hesaplanan efektif yarı ömrü 15-23 saattir.

Atılım: Uygulanan trandolapril dozunun %9-14'ü 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 bağlantı gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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 incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon ve cinsiyet:

Trandolapril farmakokinetiği yaşlılarda (65 yaşın üzeri) ve her iki cinsten incelenmiştir. Trandolapril plazma konsantrasyonu yaşlı hipertansif hastalarda artar, ama plazma trandolaprilat konsantrasyonu ve ADE aktivitesinin inhibisyonu yaşlı ve genç hipertansif hastalarda benzer durumdadır. Trandolapril ve trandolaprilat farmakokinetiği ve ADE aktivitesinin inhibisyonu, erkek ve kadın yaşlı hipertansif hastalarda benzerdir.

İrk:

Değişik ırklardaki farmakokinetik farklılıklar araştırılmamıştır.

VERAPİN FORTE:

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 güvenilirlik 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 eğiliminde oldukları gösterilmiştir. Söz konusu kranyal anomalilerin bu ilaçların farmakolojik aktivitesi nedeniyle oluştuğu ve ADE inhibitörü-indüksiyonlu oligohidramniyosa bağlı oldukları düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Magnezyum stearat
Povidon
Talk
Sodyum aljinat
Polietilen glikol
Sodyum stearil fumarat
Laktoz monohidrat
Titanyum dioksit
Hipromelloz
Mısır nişastası
Mikrokristalin selüloz
Kırmızı demir oksit
Sarı 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.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında 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

2016/487

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15.06.2016

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ