

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VERACOMB® MR 180/2 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Verapamil hidroklorür 180 mg

Trandolapril 2 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat DC 25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

MR Kapsül

Renksiz şeffaf gövde, kırmızı renkli şeffaf kapak içinde Verapamil HCl ve Trandolapril içeren beyaz renkli toz karışımı ve Verapamil HCl içeren beyaz renkli 2 adet SR mini tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VERACOMB MR kapsül 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 VERACOMB MR kapsüldür.

Uygulama sıklığı

Günde bir kez.

Uygulama süresi

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

Uygulama şekli:

VERACOMB MR kapsül bütün olarak bir bardak su ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması 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 asiti olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Kontrendikasyonlar ve Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

Verapamil/trandolapril kombinasyonu çocuklarda ve ergenlerde (<18 yaş) kontrendikedir.

Geriatrik popülasyon:

Verapamil/trandolapril kombinasyonu sadece kısıtlı sayıda yaşlı hipertansif hasta üzerinde incelenmiştir.

Farmakokinetik veriler verapamil/trandolapril kombinasyonunun 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

VERACOMB MR kapsül kullanımını 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 anjiyonötik ödem öyküsü,
- Herediter/idiyopatik anjiyonötik 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 stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati,
- Primer aldosteronizm,
- Gebeliğin 2. ve 3. trimesteri (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6),
- Çocuklarda ve adolesanlarda kullanım (< 18 yaş)
- İntravenöz β -adrenoreseptör antagonistleriyle tedavi edilmekte olan hastalar (yoğun bakım birimleri hariç)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Semptomatik hipotansiyon:

VERACOMB MR, belirli koşullar altında zaman zaman semptomatik hipotansiyona yol açabilir. Bu risk uyarılmış bir renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine sahip (örn. diüretik kullanımına bağlı hacim ya da tuz eksikliği, düşük sodyumlu diyet, diyaliz, dehidrasyon, diyare veya kusma; 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 VERACOMB MR tedavisine genellikle devam edilebilir.

Serebrovasküler veya iskemik kalp rahatsızlığı olan ve kan basınçlarındaki aşırı düşüş miyokardiyal enfarktüs veya serebrovasküler olay ile sonuçlanabilecek hastalar, tedaviye başlanırken veya doz ayarlaması yapılırken yakından monitörize edilmelidir.

Kalp yetmezliği:

Verapamil bileşeninden dolayı VERACOMB MR, 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 bloker almakta olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Orta dereceli renal bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonları izlenmelidir (bkz. Kontrendikasyonlar).

VERACOMB MR renal disfonksiyonlu hastalarda hiperkalemi oluşturabilir.

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

Verapamil/trandolapril kombinasyonu 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 VERACOMB MR uygulanmamalıdır.

Proteinüri:

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

Diyabetik hastalar:

Oral diyabet ilaçları veya insülin ile tedavi görmüş diyabetik hastalarda, bir ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında glisemik kontrol yakından monitörize edilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Bu hastalarda yeterli terapötik deneyim bulunmaması nedeniyle, VERACOMB MR kullanılması önerilemez. VERACOMB MR karaciğer sirozu ile birlikte asidi olan hastalarda kontrendikedir. ADE inhibitörü tedavisi, çok nadir olarak, kolestatik sarılık veya hepatit ile başlayıp fulminan nekroza ve bazen ölüme varan bir sendromla ilişkili olabilir. Bu sendromun mekanizması bilinmemektedir. VERACOMB MR tedavisi sırasında hepatik enzimleri belirgin ölçüde yükselen veya sarılık geçiren hastalarda VERACOMB MR tedavisi kesilmelidir ve medikal takip altına alınmalıdırlar.

Anjiyonörotik ödem:

ADE inhibitörleri (örn. trandolapril gibi) ender olarak, yüz, ekstremiteler, dil, glottis ve/veya larinksin şişmesini içeren anjiyonörotik ödeme neden olabilir. Anjiyonörotik ödem geçirmekte olan hastalarda trandolapril tedavisi derhal durdurulmalı ve bu hastalar ödem geçinceye kadar izlenmelidir.

Yüz ile sınırlı anjiyonörotik ödem sıklıkla kendiliğinden iyileşir. Sadece yüzü değil ama aynı zamanda glottisi de tutan ödem, havayolu obstrüksiyonu riski nedeniyle, hayatı tehdit edici nitelikte olabilir.

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

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

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

İntestinal anjiyoödem:

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem de bildirilmiştir. Bu durum VERACOMB MR tedavisine başlayıp, abdominal ağrısı olan (tek başına ya da bulantı veya kusma ile birlikte) hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

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 immünosupresif ajanlar ile tedavi gören hastalarda ortaya çıkabilir. ADE inhibitörüne son verildikten sonra geri dönüşümlüdür.

Öksürük:

ADE inhibitörleriyle tedavi sırasında produktif 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:

Verapamil hidroklorür / trandolapril kombinasyonu sadece kısıtlı sayıda yaşlı hipertansif hasta üzerinde incelenmiştir.

Farmakokinetik veriler verapamil hidroklorür ve trandolapril kombinasyonu 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:

Birinci derece atriyoventriküler bloğu olan hastalarda ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar).

Bradikardi:

VERACOMB MR bradikardili hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Nöromusküler iletiyi etkileyen hastalıklar:

VERACOMB MR nöromusküler iletiyi etkileyen hastalıkları (miyastenia gravis, Lambert-Eaton sendromu, ilerlemiş Duchenne musküler distrofisi) olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

Desensitizasyon:

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

LDL aferezi:

LDL aferezindeki hastalar aynı zamanda ADE inhibitörleri de aldıklarında hayatı tehdit edici anaflaktoid reaksiyonlar kaydedilmiştir.

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

VERACOMB MR'a karşı alınan terapötik yanıtın değerlendirilmesine yönelik kan basıncı okumaları her zaman için bir sonraki dozdan önce yapılmalıdır.

Laktoz

VERACOMB MR kapsül laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı (dayanısızlık), Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Lityum:

Lityum ve VERACOMB MR'ın kombine kullanımı önerilmemektedir.

Gebelik:

ADE inhibitörleri ile tedaviye gebelik süresince başlanmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesinin gerekli olduğu durumlarda, gebelik planlayan hastalarda, güvenlik profili daha önceden gebelerde belirlenmiş olan alternatif bir anti-hipertansif tedaviye geçilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda, ADE inhibitörü ile tedavi hemen durdurulmalıdır ve eğer uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz bölüm 4.3 ve 4.6).

Laktasyon:

Emziren kadınlarda VERACOMB MR kullanımı önerilmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim, farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşim veya her iki etkileşim sonucu meydana gelebilir. Hem farmakokinetik hem de farmakodinamik etkileşimlerle ilişkili olan durumlara ilgili bölüm için bir çapraz referans dahil edilmiştir.

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.

Dantrolen:

Verapamil'in dantrolen ile eş-zamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Lityum:

Verapamil ile birlikte kullanılan lityumun etkilerinde hem artış hem de azalmalar bildirilmiştir. ADE inhibitörlerinin lityum ile eşzamanlı uygulanmaları lityum atılımını azaltabilir. Serum lityum düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

İntravenöz beta blokörler:

VERACOMB MR tedavisi sırasında intravenöz beta blokörler uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). Verapamil ile beta blokörlerin kombinasyonu, bazı durumlarda şiddetli bradikardiye neden olabilen, ciddi kardiyodepresyonun da meydana çıkabileceği, güçlü bir AV- iletim bozukluğuna neden olabilir.

Kolşisin:

Kolşisin hem CYP3A'nın hem de dışarı akış taşıyıcı molekülü P-glikoprotein (P-gp) bir substratıdır. Verapamilin CYP3A ve P-gp'yi inhibe ettiği bilinmektedir. Verapamil ve kolşisin birlikte uygulandıklarında P-gp ve/veya CYP3A'nın verapamil tarafından inhibisyonu, kolşisine maruziyetin artmasına yol açabilir. Kombine kullanım önerilmemektedir.

Kullanım Sırasındaki Önlemler:

Antihipertansif ajanlar:

VERACOMB MR'ın 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 uygulanmadan önce alınan sıvı hacmi ya da tuz artırılarak ve tedavi düşük dozlarda başlatılarak azaltılabilir. Daha sonraki doz artırımları dikkatle yapılmalıdır.

Anestezik ilaçlar:

VERACOMB MR belirli anestezik ilaçların hipotansif etkilerini artırabilir.

Narkotik ilaçlar/antipsikotikler:

Postural hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Trankilizanlar/antidepresan ajanlar:

Bütün antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, VERACOMB MR ile majör trankilizanlar ya da imipramin içeren antidepresan ilaçlar kombine edildiğinde, ortostatik hipotansiyon riski artmaktadır.

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

Kardiyodepresif ilaçlar:

Verapamil ve kardiyodepresif ilaçların, -başka bir deyişle kalpte impuls oluşumu ve iletimini inhibe eden ilaçlar (örn. beta-adrenerjik bloke edici ajanlar, antiaritmik ilaçlar, inhalasyon anestetikleri), birlikte kullanımı istenmeyen ek etkiler oluşturabilir.

Kinidin:

Kinidin ve oral verapamilin hipertrofik (obstrüktif) kardiyomiyopati hastalarda birlikte kullanımı, olguların küçük bir kısmında hipotansiyon ve pulmoner ödem ile sonuçlanmıştır.

Digoksin ve digitoksin:

Digoksin ve verapamilin eşzamanlı kullanılmasının plazma digoksin konsantrasyonlarında, digoksin dozajının azaltılmasını gerektiren %50-75 oranında artışla sonuçlandığı bildirilmiştir. Digoksin ve digitoksin dozlarının azaltılması gerekmektedir. Verapamilin aynı zamanda digitoksinin total vücut klerensini ve ekstrarenal klerensini sırasıyla %27 ve %29 oranında azalttığı gösterilmiştir (bakınız verapamil ile farmakokinetik etkileşimler).

Kas gevşeticiler:

Kas gevşeticilerin etkisi kuvvetlenebilir.

Dikkate Alınması Gereken Noktalar:

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar:

Bir non-steroid antiinflamatuvar (NSAI) 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.

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.

Antidiyabetikler:

Özellikle tedavi başlangıcında, kan glukozundaki düşmenin fazlalaşması nedeniyle, antidiyabetiklerin (insülin veya oral antidiyabetikler) ya da VERACOMB MR dozunun ayarlanması gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.4).

Aspirin (asetilsalisilik asit):

Birlikte kullanıldıklarında asetilsalisilik asitin yan etki profilini arttırabilir; kanama eğiliminde artış olabilir.

Verapamil ile farmakokinetik etkileşimler

In vitro metabolik çalışmalar, verapamil hidroklorürün sitokrom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C18 tarafından metabolize edildiğini göstermektedir. Verapamilin CYP3A4 enzimlerinin ve P-glikoprotein (P-gp) inhibitörü olduğu bilinmektedir. 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 etkileşimleri açısından izlenmelidir.

Farmakokinetik nedenlere bağlı potansiyel ilaç etkileşimleri aşağıda verilmiştir:

(a) Verapamil aşağıdaki ilaçların plazma konsantrasyonlarını arttırabilir:

-almotriptan, buspiron, siklosporin, karbamazepin, digoksin, digitoksin, doksorubisin, everolimus, gliburid (glibenklamid), imipramin, metoprolol, midazolam, prazosin, propranolol, kinidin, sirolimus, takrolimus, terazosin ve teofilin. Böylelikle bu bileşiklerde toksisite riskini artırır.

Uygun olduğunda doz ayarlaması veya plazma konsantrasyonlarında ek izleme düşünülmelidir.

-HMG Co-A Redüktaz inhibitörleri:

Verapamil ile birlikte uygulandığında simvastatinin (CYP3A4 ile metabolize edilen) serum maruziyetinde artış meydana gelmiştir. Yüksek dozda simvastatin ile birlikte verapamilin uygulanmasının miyopati/rabdomiyaliz riskini arttırdığı bildirilmiştir. Simvastatinin dozu (atorvastatin ve lovastatin gibi CYP3A4 ile metabolize edilen diğer statinlerin de) uygun olarak ayarlanmalıdır.

(b) Verapamil konsantrasyonlarını aşağıdaki ilaçlar arttırabilir:

-atorvastatin, simetidin, klaritromisin, eritromisin ve telitromisin.

- Greyfurt suyunun VERACOMB MR'ın bir bileşeni olan verapamil'in plazma düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Greyfurt suyu bu nedenle VERACOMB MR ile birlikte alınmamalıdır.

(c) Verapamil konsantrasyonları aşağıdaki ilaçlar tarafından düşürülebilir:

-fenobarbital, fenitoin, rifampisin, sülfınpirazon ve St.John's bitkisi

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

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

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde kullanımı kontrendikedir ve gerekli olmadıkça birinci trimesterde kullanılmamalıdır (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 kullanmalıdır.

Doktorlar çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara ADE inhibitörü reçete etmeden önce gerekli bilgileri vermelidir.

Gebelik dönemi:

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine teratojenite sonrasında maruz kalma riski ile ilgili kesin epidemiyolojik kanıtlar olmamakla birlikte riskte küçük bir artış göz ardı edilemez. Devam edilen ADE inhibitörü tedavisi zorunlu kabul edilmedikçe, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım açısından belgelenmiş güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere

geçmeleri gerekir. Gebelik tanısı konduğunda, ADE inhibitörleri ile tedavi hemen durdurulmalı ve uygun ise alternatif tedaviye başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörü tedavisi maruziyetinin insan fetotoksitesini (azalmış renal fonksiyon, oligohidramnios, kafatası kemiklerinde gelişme geriliği) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) (bkz. bölüm 5.3) uyardığı bilinmektedir. Gebeliğin ikinci trimesterde ADE inhibitörü maruziyeti meydana gelmişse, ultrason ile böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının kontrolü önerilir. Anneleri ADE inhibitörleri ile tedavi edilmiş bebekler hipotansiyon yönünden (bölüm 4.3 ve 4.4) yakından izlenmelidir. Verapamil gebeliğin sonunda kullanılırsa kasılmaları inhibe edebilir. Ayrıca, farmakolojik özelliklerine dayanarak fetal bradikardi ve hipotansiyon göz ardı edilemez.

Laktasyon dönemi:

Verapamil düşük miktarlarda anne sütüyle atılır. Trandolaprilin emzirme döneminde kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. VERACOMB laktasyon döneminde önerilmemektedir. Özellikle erken veya yeni doğan bebeklerin laktasyon sürecinde belgelenmiş güvenilirlik profiline sahip alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yürütülen üreme toksisite çalışmaları, trandolapril nedeniyle fertilitede bozulma olduğunu göstermemektedir. Verapamilin hayvanlar üzerinde yapılan çalışmaları üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerinde bir etkisi olup olmadığına dair bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte, VERACOMB MR 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: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem-Organ Sınıfı	Sıklık Derecesi	İstenmeyen Etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Seyrek	Herpes simplex
	Çok seyrek	Bronşit
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:	Çok seyrek	Lökopeni, pansitopeni, trombositopeni
İmmün sistem bozuklukları	Yaygın olmayan	Hipersensitivite
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Yaygın olmayan	Hiperlipidemi
	Seyrek	Anoreksi
Psikiyatrik bozukluklar	Çok seyrek	Agresyon, anksiyete, depresyon, sinirlilik
Sinir sistemi bozuklukları	Yaygın	Baş dönmesi, baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Tremor, somnolans (uyuklama)
	Seyrek	Senkop (bayılma)
	Çok seyrek	Denge bozukluğu, uykusuzluk, parestezi, hiperestezi, bilinç kaybı, serebral hemoraj, disguzi
Göz bozuklukları	Çok seyrek	Anormal/ bulanık görme
Kulak ve labirent bozuklukları	Yaygın	Vertigo
Kardiyak bozukluklar	Yaygın olmayan	Birinci derece AV blok, çarpıntı

	Çok seyrek	Anjina pektoris, atriyal fibrilasyon, tam AV blok, spesifiye edilmemiş AV blok, bradikardi, kardiyak arrest, kalp yetmezliği, taşikardi
Vasküler hastalıkları	Yaygın	Ateş basması
	Çok seyrek	Şok, yüz kızarması, hipotansiyon (bkz bölüm 4.4), ortostatik hipotansiyon (bkz bölüm 4.4), kan basıncında dalgalanma (bkz bölüm 4.4)
Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar	Yaygın	Öksürük
	Çok seyrek	Astım, dispne, sinüslerde konjesyon
Gastrointestinal bozukluklar	Yaygın	Konstipasyon
	Yaygın olmayan	Abdominal ağrı, diyare, gastrointestinal bozukluklar, bulantı
	Çok seyrek	Ağız/boğaz kuruluğu, pankreatit, kusma
Hepatobilyer bozukluklar	Seyrek	Hiperbilirubinemi
	Çok seyrek	Kolestaz, hepatit, sarılık
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Yaygın olmayan	Fasyal ödem, pruritus, döküntü, terlemede artış
	Seyrek	Alopesi, deri bozuklukları
	Çok seyrek	Anjiyoödem, eritema multiforme, ekzantem ya da dermatit, psoriyazis, ürtiker
	Bilinmiyor	Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Çok seyrek	Artralji, miyalji, kas güçsüzlüğü
Renal ve üriner bozukluklar	Yaygın olmayan	İdrar yapma sıklığında artış/poliüri
	Çok seyrek	Akut böbrek yetmezliği (bkz. bölüm 4.4)
Reproduktif sistem ve meme bozuklukları	Çok seyrek	Jinekomasti, erektil disfonksiyon
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar	Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı
	Çok seyrek	Bitkinlik, asteni, periferik ödem, ödem
İncelemeler	Yaygın olmayan	Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
	Çok seyrek	Alkali fosfataz artışı, transaminazlarda artış, kan potasyumunda artış, immünoglobulinlerde artış, gama-glutamiltransferaz artışı, kan laktat dehidrogenaz artışı, lipaz artışı

Aşağıdaki advers reaksiyonlar verapamil/trandolapril kombinasyonu ile bağıntılı olarak henüz bildirilmemiş olup, genel olarak ADE inhibitörleri ile bağlantılı olabilecekleri kabul edilmektedir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Seyrek olarak sinüzit ve rinit

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları: Hemoglobin ve hematokritte azalmalar ve tekil olgularda agranülozitoz. Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz (G-6-PDH) eksikliği olan hastalarda izole hemolitik anemi olguları bildirilmiştir.

Psikiyatrik bozukluklar: Zaman zaman konfüzyon, seyrek olarak uyku bozuklukları

Sinir sistemi bozuklukları: Seyrek olarak denge bozuklukları ve geçici iskemik ataklar

Kulak ve labirent bozuklukları: Tinnitus

Kardiyak bozukluklar: ADE inhibitörleri için hipotansiyon ile ilişkili olarak tekil olgular halinde aritmi ve miyokard enfarktüsü, bildirilmiştir,

Respiratuar, torasik ve mediastinal bozukluklar: Seyrek olarak bronkospazm,

Gastrointestinal bozukluklar: İntestinal anjiyoödem. Zaman zaman hazımsızlık, tekil ileus ve glossit olguları,

Hepatobiliyer bozukluklar: Tekil kolestatik ikter olguları,

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları: Zaman zaman toksik epidermik nekroliz gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları. Bu tablolara ateş, miyalji, artralji, eozinofili ve/veya artmış Anti Nükleer Antikor (ANA) titreleri eşlik edebilir

İncelemeler: Kan üre ve plazma kreatinin artışları özellikle böbrek yetmezliği, 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 verapamil/trandolapril kombinasyonu ile bağıntılı olarak henüz bildirilmemiş olup, genel olarak fenilalkilamin kalsiyum kanal blokerleri ile bağlantılı olabilecekleri kabul edilmektedir:

Endokrin bozukluklar: Hiperprolaktinemi tanımlanmıştır.

Sinir sistemi bozuklukları: Bazı durumlarda, ekstrapiramidal belirtiler (Parkinson hastalığı, koreoatetozis, distonik sendrom) oluşabilir. Şimdiye kadar olan deneyimler bu belirtilerin ilaç bırakıldığında iyileştiğini göstermektedir. Miyastenia gravis, miyastenik sendrom (Lambert-Eaton sendromu gibi) ve ilerlemiş Duchenne musküler distrofisi olguları şeklinde izole raporlar bulunmaktadır. Verapamil ile kolşisinin kombine kullanımıyla ilgili pazarlama sonrası dönemde paralizi (tetraparezi) bildirilmiştir. Bu durumun verapamil tarafından P-gp ve CYP3A4 inhibisyonu nedeniyle kolşisinin kan beyin bariyerini geçmesi sonucunda meydana gelmiş olması muhtemeldir. Kolşisin ile verapamilin kombine kullanımı önerilmemektedir (bkz bölüm 4.5).

Sindirim sistemi bozuklukları: Uzun dönemli tedaviyi takiben gingiva hiperplazisi son derecede nadirdir ve tedavinin durdurulmasından sonra geri dönüşümlüdür.

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları: Eritromelalji tanımlanmıştır. İzole olgularda eritem gibi alerjik deri reaksiyonları.

Reproduktif sistem ve meme bozuklukları: Galaktore tanımlanmıştır.

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

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 (TÜFAM)'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.

VERACOMB MR ile doz aşımı sırasında, ADE inhibitörü bileşenine bağlı olarak şiddetli hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit bozukluğu, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, palpasyonlar, baş dönmesi, anksiyete, öksürük ortaya çıkabilir.

VERACOMB MR ile doz aşımı sırasında, verapamil bileşenine bağlı olarak hipotansiyon, negatif inotropik etki, bradikardi, AV blok ve asistoli meydana gelebilir. Doz aşımı sonucunda ölümler görülmüştür.

Tedavi:

VERACOMB MR kapsülün doz aşımının ardından intestinal lavaj düşünülmelidir. Verapamil'in gastrointestinal kanaldan daha fazla emilmesi, mide lavajı, adsorban materyal (aktif tıbbi kömür) ve bir laksatif 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.

Doz aşımının tedavisi destekleyici olmalıdır. Verapamil hidroklorürün doz aşımının tedavisi parenteral kalsiyum uygulanması, beta adrenerjik stimülasyon ve gastrointestinal lavajdır.

Geciktirilmiş salınımlı ürünün gecikmiş absorpsiyon potansiyeli nedeniyle, hastalarda 48 saate kadar gözlem ve hospitalizasyon gerekebilir. Verapamil hidroklorür hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılmaz.

Trandolapril doz aşımının önerilen tedavisi, salin solüsyonunun intravenöz infüzyonudur. Eğer hipotansiyon meydana gelirse, hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Mümkün olduğunda anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolaminlerle tedavi düşünülebilir. Eğer ilaç yakın bir zamanda alınmışsa, trandolaprilin eliminasyonu için önlem alınmalıdır (örn. emez, gastrik lavaj, adsorbanlar veya sodyum sulfatın uygulanması). Trandolaprilin (veya aktif metabolit trandolaprilat) hemodiyaliz ile uzaklaştırılıp uzaklaştırılmayacağı bilinmemektedir. Tedaviye dirençli bradikardi için pacemaker tedavisi endikedir. Vital bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sıklıkla izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE İnhibitörü ve Kalsiyum Kanal Blokörü Kombinasyonları

ATC kodu: C09BB10

VERACOMB MR, 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 kontraktil hücrelerin membranlarındaki yavaş kanallar yoluyla kalsiyum iyonları girişinin inhibisyonuna bağlıdır.

Verapamil'in 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 bradikinini inaktif metabolitlerine parçalamaktır. Bu nedenle ADE inhibisyonu, dolaşımdaki ve lokal kallikrein-kinin sisteminin aktivitesinde artış ile sonuçlanır; bu sistem prostaglandin sistemini aktive ederek periferik vazodilatasyona katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizmanın ADE inhibitörlerinin hipotansif etkilerinde yer alması ve belirli yan etkilerinden sorumlu olması muhtemeldir. Hipertansiyonu olan hastalarda ADE inhibitörü uygulaması, kalp hızında telafi edici artışlar olmaksızın, sırtüstü ve ayaktaki kan basınçlarında hemen hemen aynı boyutlarda bir azalma ile sonuçlanır. Periferik arteriyel direnç azalmasının yanı sıra kalp debisi değişmez ya da artış gösterir.

Renal kan akımında artış vardır ve glomerüler filtrasyon hızı genellikle değişmez.

Kan basıncında optimal azalmanın sağlanması, bazı hastalarda birkaç haftalık bir tedaviyi gerektirebilir. Antihipertansif etkiler uzun dönemli tedavi sırasında 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, bütüncü farmakodinamik aktivitelere bağlıdır.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Verapamil

Emilim:

Uygulanan verapamil'in yaklaşık %90'ı 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 ve Biyotransformasyon:

Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşım süresi 4 saattir. Norverapamilin doruk plazma konsantrasyonu, dozdan 6 saat kadar sonra elde edilir. Tekrarlı günde bir kez doz uygulama rejiminde kararlı duruma 3-4 gün sonra ulaşılır.

Verapamilin plazma proteinlerine bağlanması %90 civarındadır.

Eliminasyon:

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. Norverapamil ve verapamilin kararlı durum plazma konsantrasyonları benzer niteliktedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Verapamil'in 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 ve 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.

Trandolaprilatın doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 4-6 saattir.

Trandolaprilatın plazma proteinlerine bağlanması %80'nin 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 kararlı duruma, sağlıklı gönüllülerde ve yanı sıra genç ve yaşlı hipertansif hastalarda yaklaşık 4 gün sonra ulaşılır.

Birikimlerden hesaplanan efektif yarı ömrü 16-24 saattir.

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 klirensi, kreatinin klirensi ile doğrusal bir bağıntı 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.

Geriatrik popülasyon ve cinsiyet:

Trandolapril farmakokinetiği yaşlılarda (65 yaşın üzeri) ve her iki cinste 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.

Verapamil/trandolapril kombinasyonu:

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 güvenlik verileri

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

Hayvan çalışmalarında ADE inhibitörlerinin geç fetal gelişim üzerinde, fetal ölüm ve özellikle kafatasında konjenital anomaliler ile sonuçlanan advers etki gösterme eğilimde oldukları gösterilmiştir. Fetotoksisite, intrauterin gelişme geriliği ve patent duktus arteriyozus da bildirilmiştir. Bu anormalliklerin kısmen bu aktif maddelerin farmakolojik aktivitesinden olduğu düşünülebilir ve ADE inhibitör-indüklü neden oligohidramnios ile ilişkili olabilir. Anormalliklerin kısmen, maternal hipotansiyondan kaynaklanan iskemi ve fetal-plasental kan akışındaki ve fetuse oksijen / besin dağılımındaki azalmadan kaynaklanması muhtemeldir. Trandolapril veya verapamilin tümorojenik potansiyeli ile ilişkili bulgu mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz Monohidrat DC (inek sütü kaynaklı)

Sitrik Asit Anhidrus

Prejelatinize mısır nişastası

HPMC 4000 SR

Magnezyum Stearat

Kapsül içeriği olarak;

Jelatin (sığır jelatini)

İndigotin-FD&C mavi 2 (E132)

Eritrosin- FD&C kırmızı 3 (E127)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül, PVC/ PE/ PVDC – Alüminyum blister içerisinde ambalajlanmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

245/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ