

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FIBROCARD L.P. 240 mg Mikropellet İçeren Yavaş Salımlı Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM Etkin maddeler:

Etkin madde(ler): Her kapsül 240.0 mg verapamil HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Mikropellet içeren yavaş salımlı kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Verapamil hidroklorür aşağıdakiler gibi koroner arter hastalığı tablolarının (kalp kasına yetersiz oksijen gitmesi ile karakterize durumların) tedavisi için endikedir: Kronik stabil angina pectoris; anstabil angina pectoris (kresendo angina, istirahat anginası); vazospastik angina pectoris (Prinzmetal angina, varyant angina); kalp yetmezliği olmayan hastalarda ve beta-blokörler endike değilse, miyokard enfarktüsü sonrası angina.

Verapamil aynı zamanda; paroksizmal supraventriküler taşikardi, hızlı atriyoventriküler iletili atriyal fibrilasyon/atriyal flutter (Wolff-Parkinson-White sendromu dışında) tablolarındaki kalp ritmi bozuklukları ve ayrıca yüksek kan basıncı (hipertansiyon) tedavisi için de endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Verapamil hidroklorür dozu, hastalığın şiddetine uygun olarak, hastaya göre ayarlanmalıdır. Bütün 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.

Uygulama sıklığı ve 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 beraber, tercihen yemekte veya yemekten kısa süre sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonu azalmış olan hastalarda ilacın metabolizması, hepatik disfonksiyonun şiddetine bağlı olarak az ya da çok miktarda gecikebilir ve bu durum, verapamil hidroklorürün

etkilerini artır veya uzatır. Bu nedenle karaciğer fonksiyonu azalmış olan hastalarda dozaj gereksinimleri özel bir dikkatle ayarlanmalı ve başlangıçta düşük dozlar verilmelidir.

Fibrocard 240 mg Mikropellet İçeren Yavaş Salımlı Kapsül, yüksek dozajlara (örn., günde 240 mg - 480 mg verapamil hidroklorür) gereksinimi olan hastalarda kullanılmalıdır. Daha düşük dozlara yeterli bir yanıt vermesi olası olan hastalar (örn., hepatik disfonksiyonu olan hastalar veya yaşlı hastalar) için aktif ilaç içeriği daha elverişli olan formülasyonlar kullanılmalıdır.

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

Koroner arter hastalığı, paroksizmal supraventriküler taşikardi, atrial flutter ve atrial fibrilasyon:

120-480 mg, bir ya da iki doza bölünmüş olarak.

Hipertansiyon:

120-480 mg, bir ya da iki doza bölünmüş olarak.

Pediyatrik popülasyon (sadece kardiyak ritim bozukluğu için):

Fibrocard 240 mg Mikropellet İçeren Yavaş Salımlı Kapsül, çocuklarda kullanım için uygun değildir. Çocuklarda aktif ilaç içeriği daha elverişli olan formülasyonlar kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Fibrocard 240 mg Mikropellet İçeren Yavaş Salımlı Kapsül kullanımını 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),
- II. ve III. derece AV blok (kalp pili kullanan hastalar hariç),
- Hasta sinüs sendromu (kalp pili kullanan hastalar hariç),
- Konjestif kalp yetmezliği,
- Atriyal fibrilasyon/flutter ve eş-zaanlı Wolf-Parkinson-White Sendromu,
- Eş zamanlı beta-blokör kullanan hastalar.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kalp Yetmezliği

Verapamil, hastaların çoğunda ön yükteki azalma (azalmış sistemik vasküler direnç) özelliğiyle, ventriküler performansta net bir bozulma olmadan kompanse olan negatif bir inotropik etkiye sahiptir. Şiddetli sol ventrikül disfonksiyonu bulunan (örn., ejeksiyon fraksiyonu %30'dan az veya orta dereceli ya da şiddetli kardiyak yetmezlik belirtileri olan) hastalarda ve beta adrenerjik blokör alıyorsa, her hangi bir derecede ventrikül

disfonksiyonu olan hastalarda verapamilden kaçınılmalıdır (Bkz. İlaç Etkileşimleri). Daha hafif ventrikül disfonksiyonu olan hastalar, verapamil tedavisinden önce mümkünse optimum dozlarda dijital ve/veya diüretiklerle kontrol edilmelidir. (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

Hipotansiyon

Verapamilin farmakolojik etkisi, bazen kan basıncının normal düzeylerin altına düşmesine neden olabilir ve bu durum, baş dönmesi veya semptomatik hipotansiyonla sonuçlanabilir. Hipertansif hastalarda, kan basıncının normalin altına düşmesi olağan dışıdır.

Karaciğer Enzimlerinde Yükselme

Eş zamanlı alkali fosfataz ve bilirubin yükselmeleriyle birlikte olan ve olmayan transaminaz yükselmeleri bildirilmiştir. Bu gibi yükselmeler bazen geçicidir ve verapamil tedavisine devam edilmesine karşın ortadan kalkabilir. Verapamil ile bağlantılı birçok hepatoselüler hasar olgusu ilaca yeniden maruz kalınmasıyla kanıtlanmıştır; bunların yarısında SGOT, SGPT ve alkali fosfataz yükselmelerine ilave olarak bitkinlik, ateş, ve/veya sağ üst kadranda ağrı gibi klinik semptomlar ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, verapamil alan hastalarda karaciğer fonksiyonunun periyodik olarak izlenmesi gerekir.

Aksesuar Baypas İleti Yolu (Wolff-Parkinson-White veya Lown-Ganong-Levine)

Paroksizmal ve/veya kronik atriyal fibrilasyonu veya atriyal flutteri ve mevcut bir aksesuar AV ileti yolu olan bazı hastalarda intravenöz verapamil (veya dijital) verildikten sonra aksesuar yoldan AV yolunu baypas yaparak çok hızlı bir ventriküler yanıt veya ventriküler fibrilasyon üreten, artmış bir ileriye doğru giden ileti gelişmiştir. Bunun oral verapamil ile oluşma riski belirlenmiş olmamakla birlikte oral verapamil almakta olan bu gibi hastalar risk altında olabilirler ve verapamilin bu hastalarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Tedavi çoğunlukla DC-kardiyoversiyondur. Kardiyoversiyon oral Fibrocard'dan sonra güvenli ve etkin bir biçimde kullanılmıştır.

Atriyoventriküler Blok

Verapamilin AV ileti ve SA nodu üzerindeki etkisi, asemptomatik birinci-derece blok ve geçici bradikardiye neden olabilir, bazen buna nodal kaçış ritimleri eşlik edebilir. PR aralığının uzaması, özellikle terapinin erken titrasyon fazında verapamilin plazma konsantrasyonlarıyla korelasyon göstermektedir. Ancak, daha yüksek derecelerden AV blok sık olmasa da (% 0.8) gözlenmiştir. Belirgin birinci-derece blok veya ikinci- veya üçüncü derece AV bloğa ilerleyen gelişim olması, dozajın azaltılmasını veya nadiren verapamil HCl'in kesilmesini ve klinik duruma bağlı olarak uygun tedavinin uygulanmasını gerektirir.

Hipertrofik Kardiyomiopati Hastalar (IHSS)

Hipertrofik kardiyomiopatisi olan (çoğu propranolole refrakter olan veya tolere edemeyen) ve 720 mg/gün'e kadar olan dozlarda verapamil verilen hastalarda çeşitli şiddetli advers etkiler görülmüştür. Şiddetli sol ventriküler dışa akım obstrüksiyonu ve geçmişte sol ventrikül disfonksiyonu öyküsü bulunan üç hasta pulmoner ödem nedeniyle ex olmuştur. Genel olarak görülen advers etkiler; pulmoner ödem ve/veya şiddetli hipotansiyon, sinüs bradikardisi, ikinci-derece AV blok, sinüs arestidir.

Bu hasta grubunda mortalite oranı yüksek ciddi bir hastalığın bulunduğu dikkate alınmalıdır. Advers etkilerin çoğu dozun azaltılmasına iyi yanıt vermiş ve verapamilin kesilmesi nadiren gerekmiştir.

Hepatik Fonksiyonu Azalmış Hastalarda Kullanım

Verapamil büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize edildiğinden, hepatik fonksiyonu azalmış olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Şiddetli karaciğer disfonksiyonu, çabuk salımlı verapamilin eliminasyon yarı-ömürünü yaklaşık 14 - 16 saat uzattığından; bu hastalara, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara verilen dozun yaklaşık %30'u verilmelidir. PR aralığının anormal uzaması dikkatle izlenmeli veya aşırı farmakolojik etkilerin başka belirtileri izlenmelidir (Bkz. Doz Aşımı).

Nöromüsküler İletisi Zayıflamış (Azalmış) Hastalarda Kullanım

Verapamilin Duchenne müsküler distrofisi olan hastalarda nöromüsküler iletiyi azalttığı, nöromüsküler blokaj ajanı veküronyumun etkisinden kurtulmayı uzattığı ve miyastenia graviste, Lambert-Eaton sendrom ve ilerlemiş Duchenne müsküler distrofide kötüleşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Nöromüsküler iletişi yavaşlamış olan hastalara uygulandığında verapamil dozajını azaltmak gerekli olabilir.

Renal Fonksiyonu Azalmış Hastalarda Kullanım

Uygulanan verapamil dozunun yaklaşık %70'i idrarda metabolitler olarak atılır. Yapılan karşılaştırma çalışmalarında böbrek fonksiyon bozukluğunun, son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda verapamil farmakokinetiği üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen, çok sayıda vaka raporu verapamilin böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli ve yakın gözlem altında kullanılması gerektiğini önermektedir. Verapamil hemodiyalizle uzaklaştırılmaz. Verapamil; renal fonksiyonu azalmış olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Bu hastalar PR aralığının uzaması veya başka aşırı doz belirtileri yönünden dikkatle izlenmelidir (Bkz. Doz Aşımı).

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-glikoprotein (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 etkileşimleri 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 Blokörler | | |
| Prazosin | ↑ Prazosin C_{maks} (~%40) yarılanma ömründe etki olmaksızın | İlave bilgi aşağıdadır. |
| Terazosin | ↑ Terazosin EAA (~%24) ve C_{maks} (~%25) | |
| Antiarritmikler | | |
| Flekainid | Flekainid plazma klirensi üzerinde minimal etki (<~%10); verapamil plazma klirensi üzerinde hiç etki yoktur. | İlave bilgi aşağıdadır. |
| Kinidin | ↓ Oral Kinidin klirensi (~%35) | |
| Antiastmatikler | | |
| Teofilin | ↓ Oral ve sistemik Cl ~%20 | Cl azalması sigara içenlerde daha azdır. (~%11) |
| Antikolülsanlar | | |
| Karbamazepin | İnatçı parsiyel epilepsi hastalarında ↑ karbamazepin EAA (~%46) | İlave bilgi aşağıdadır. |
| Fenitoin | Verapamil plazma düzeyinde olası ↓ | |
| Antidepresanlar | | |
| İmipramin | ↑ İmipramin EAA (~%15) | Aktif metabolit desipraminin düzeylerini etkilemez. |
| Antidiyabetikler | | |
| Glipurid | ↑ Glipurid C_{maks} (~%28), EAA (~%26) | |
| Antiinfektifler | | |
| Klaritromisin | Verapamil düzeylerinde olası ↑ | İlave bilgi aşağıdadır. |
| Eritromisin | Verapamil düzeylerinde olası ↑ | |
| Rifampin | ↓ verapamil EAA (~%97), C_{maks} (~%94), oral biyoyararlanım (~%92) | |
| Telitromisin | Verapamil düzeylerinde olası ↑ | |
| Antineoplastikler | | |
| Doksorubisin | Oral verapamil uygulaması ile ↑ doksorubisin EAA (%89) 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 |
| Barbitüratlar | | |
| Fenobarbital | ↑ Oral verapamil klirensi (~5 kat) | |

| Eş-zamanlı ilaç | Verapamil veya eş-zamanlı ilaç üzerindeki potansiyel etki | Yorum |
|---|--|---|
| <i>Benzodiazepinler ve diğer anksiyolitikler</i> | | |
| Buspiron | ↑Buspiron EAA, C _{maks} ~3.4 kat | |
| Midazolam | ↑Midazolam EAA (~3 kat) ve C _{maks} (~2 kat) | |
| <i>Beta blokörler</i> | | |
| Metoprolol | Angina hastalarında metoprolol EAA (~%32.5) ve C _{maks} (~%41) | İlave bilgi aşağıdadır. |
| Propranolol | Angina hastalarında propranolol EAA (~%65) ve C _{maks} (~%94) | |
| <i>Kalp Glikozitleri</i> | | |
| Digitoksin | ↓ Digitoksin toplam vücut klirensi (~%27) ve ekstrarenal klirens (~%29) | |
| Digoksin | Sağlıklı bireylerde: ↑ digoksin C _{maks} ~% 45-53, ↑ digoksin C _{ss} ~%42 ve ↑ digoksin EAA ~%52 | |
| <i>H2 Reseptör Antagonistleri</i> | | |
| Simetidin | ↑ Verapamil EAA, R: ~%25, S: ~%40; ve R- ve S-verapamil klirensinde buna karşılık gelen ↓ | |
| <i>İmmünolojikler</i> | | |
| Siklosporin | ↑ Siklosporin EAA, C _{ss} , C _{maks} ~%45 | |
| Everolimus | Everolimus düzeylerinde olası ↑ | |
| Sirolimus | Sirolimus düzeylerinde olası ↑ | |
| Takrolimus | Takrolimus düzeylerinde olası ↑ | |
| <i>Lipid düşürücü ajanlar</i> | | |
| Atorvastatin | Atorvastatin düzeylerinde olası ↑ ↑ verapamil EAA ~%42.8 | İlave bilgi aşağıdadır. |
| Lovastatin | Lovastatin düzeylerinde olası ↑ | |
| Simvastatin | ↑ Simvastatin EAA (~2.6 kat), C _{maks} (~4.6 kat) | |
| <i>Serotonin reseptör antagonistleri</i> | | |
| Almotriptan | ↑ Almotriptan EAA (~%20) ve C _{maks} (~%24) | |
| <i>Ürikozürükler</i> | | |
| Sulfinpirazon | ↑Verapamil oral klirensi (~3 kat) ↑Biyoyararlanım (~%60) | İlave bilgi aşağıdadır. |
| <i>Diğer</i> | | |
| Greyfurt Suyu | ↑ R- (~%49) ve S- (%37) verapamil EAA; ↑ R - (~%75) ve S- (%51) verapamil C _{maks} | Eliminasyon yarı ömrü ve renal klirens etkilenmez |
| St.John bitkisi | ↓ R- (~%78) ve S- (%80) verapamil EAA ile buna karşılık gelen verapamil C _{maks} azalmaları | |

Diğer ilaç etkileşimleri ve ilave ilaç etkileşim bilgileri:

Antiarritmikler, beta blokörler

Kardiyovasküler etkilerde karşılıklı potansiyalizasyon (daha yüksek dereceli AV blok, kalp hızında daha fazla düşme, kalp yetmezliğinin indüksiyonu ve hipotansiyonun potansiyalizasyonu).

Antihipertansifler, diüretikler, vazodilatörler

Hipotansif etkinin potansiyalizasyonu.

Prazosin, terazosin

Aditif hipotansif etki.

HIV antiviral ajanlar

Ritonavir gibi bazı HIV antiviral ajanların potansiyel metabolik inhibisyonuna bağlı olarak, verapamilin plazma konsantrasyonları artabilir. Verapamil dikkatli kullanılmalı veya dozu azaltılmalıdır.

Kinidin

Hipotansiyon.

Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati hastalarda pulmoner ödem oluşabilir.

Karbamazepin

Karbamazepin düzeylerinde artış.

Bu durum çift görme, baş ağrısı, ataksi veya baş dönmesi gibi karbamazepine ait yan etkilere sebep olabilir.

Fenitoin

Verapamil plazma düzeylerinde düşüşe ve verapamil hidroklorürün etkisinin azalmasına sebep olabilir.

Lityum

Lityum nörotoksitesinde artış.

Rifampin

Kan basıncını düşürücü etkisi azalabilir.

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, kolşisin temasının artmasına yol açabilir. Kombine kullanım önerilmemektedir.

Sülfipirazon

Kan basıncını düşürücü etkisi azalabilir.

Nöromüsküler blokörler

Nöromüsküler bloke edici ajanların etkisi potansiyalize olabilir.

Asetil salisilik asit

Kanama eğiliminde artış.

Etanol (Alkol)

Etanolün plazma düzeylerinde yükselme.

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 titre edilmelidir. 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.

Fluvastatin, pravastatin ve rosuvastatin CYP3A4 tarafından metabolize edilmezler ve verapamil ile etkileşim olasılıkları daha azdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda verapamil kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Gebelik esnasında kullanımı ancak çok açık bir gereklilik olduğunda önerilmelidir. Verapamil, plasenta engelini aşmakta ve göbek bağı damarlarında tespit edilebilmektedir.

Laktasyon dönemi

Verapamil, insan sütüne geçer. 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 laktasyon döneminde uygun olabilir. Süt emen bebeklerdeki potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda, laktasyon döneminde verapamil ancak anne sağlığı için gerekliyse kullanılmalıdır.

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.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre düzenlenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); 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 ($\geq 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İmmün sistem bozuklukları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi, titreme (tremor), denge bozuklukları, parkinson benzeri sendrom, nistagmus, senkop, uyku hali, serebrovasküler atak

Bilinmiyor: Extrapiramidal sendrom

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan:Vertigo

Bilinmiyor: Kulak çınlaması

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Atriyoventriküler blok (1°, 2°, 3°), periferik ödem, ciddi taşikardi, konjestif kalp yetmezliği, bradikardi

Yaygın olmayan: Anjina, ventriküler fibrilasyon, miyokard enfarktüsü, AV ayrılma, elektrik mekanik ayrılma, asistol

Bilinmiyor: Sinüs bradikardisi, sinüs durması, palpasyonlar (çarpıntı)

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Klodikasyon, ekimoz, şok

Bilinmiyor: Yüz ve boyunda kızarma

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Konstipasyon

Yaygın: Bulantı, gingival hiperplazi

Yaygın olmayan: İshal, ağız kuruluğu, gastrointestinal tıkanma

Bilinmiyor: Kusma, ileus, abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık

Deri ve derialtı dokusu bozuklukları

Yaygın: Kızarıklık döküntü

Yaygın olmayan: Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, saç kaybı, ürtiker, purpura, ekfoliyatif dermatit, saç rengi değişimi

Bilinmiyor: Anjiyoödem, makülopapüler döküntü, pruritus (kaşıntı), eritem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem ağrısı, kas krampları, miyoklonus

Bilinmiyor: Kaslarda halsizlik, kas ağrısı, eklemde şişme

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon, jinekomasti, galaktore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Bitkinlik

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Bilinmiyor: İritabilite

Lenf sistemi ve kan hastalıkları

Yaygın olmayan: Eozinofili

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronşiyal spazm, laringeal spazm, solunum yetmezliği

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, konfüzyon, psikotik semptomlar

İncelemeler

Bilinmiyor: Karaciğer enzimlerinde yükselme, prolaktin düzeylerinde yükselme

Pazarlama sonrası dönemde verapamil ve kolşisinin kombine kullanımıyla ilişkili tek bir paraliz (tetraparezi) bildirimi bulunmaktadır. Bu duruma, CYP3A4 ve P-gp'nin verapamil tarafından inhibisyonu sonucunda kolşisinin kan-beyin bariyerini geçmesi neden olmuş olabilir. Verapamil ve kolşisinin kombine kullanımı önerilmemektedir.

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; fax: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozun semptomları :

Verapamil hidroklorid zehirlenmesi sonrasında toksisite semptomları, alınan miktara, karşı önlemlerin alınma zamanına ve miyokard kontraktilesine (yaşa bağımlı) bağlıdır.

Şiddetli verapamil zehirlenmesi vakalarında şu semptomlar gözlenir:

Kan basıncında 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 salımlı 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 alımdan sonra 12 saat geçmiş olsa bile midenin yıkanması tavsiye edilir. Uzamış salımlı 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 blokörlerinin 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.

Kalsiyum spesifik bir antidottur. %10 kalsiyum glukonat solüsyonundan 10-20 ml intravenöz olarak (2.25-4.5 mmol) verilir ve gerektiğinde tekrarlanır veya sürekli infüzyon şeklinde (5 mmol/saat) uygulanır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Fenilalkil amin sınıfı kalsiyum antagonisti
ATC kodu: CO8DA01

Verapamil HC1 bir kalsiyum kanal blokörüdür (yavaş kanal inhibitörü; kalsiyum antagonisti).

Verapamil HC1, kalsiyum iyonlarının kalp ve damarlardaki düz kas hücrelerinin içine transmembranöz yoldan akışını bloke eder. Miyokardın oksijen gereksinimini azaltır; bu durum kalp kası hücresindeki enerji tüketici metabolik süreçleri doğrudan etkilemesi, ve dolaylı olarak da, ön yükü azaltmasının bir sonucudur.

Koroner arterlerin vasküler düz kas dokusu üzerindeki kalsiyum bloke edici etki, post-stenotik dokularda bile miyokard perfüzyonunu artırır ve koroner spazmları relakse eder.

Verapamil hidroklorürün antihipertansif etkinliği, kalp hızında bir rebound artış olmaksızın, periferik vasküler dirençteki düşmeye bağlıdır. Normal kan basıncı değerlerinde dikkate değer bir etkilenme görülmez.

Verapamil hidroklorür, özellikle supraventriküler aritmi varlığında olmak üzere, özgün antiaritmik etkilere sahiptir. Atriyoventriküler düğümdeki iletiyi geciktirir. Sonuç, ritim bozukluğunun tipine bağlı olarak, sinüs ritminin restorasyonu ve/veya ventrikül hızının normalizasyonudur. Normal kalp hızı değerleri etkilenmez ya da hafifçe azalır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Verapamilin %90-92'si ince bağırsaklardan hızla emilir. Yoğun hepatik ilk geçiş metabolizması nedeniyle tek doz uygulamasından sonra değişmemiş bileşiğin ortalama sistemik biyoyararlanımı %22'dir. Biyoyararlanım, tekrarlı dozlardan sonra 1.5 ile 2 kat daha yüksektir. Oral uygulama sonrası 1-2 saat içerisinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Uygulanan verapamil dozu ve plazma düzeyleri arasında doğrusal olmayan bir korelesyon mevcuttur.

Dağılım: Verapamilin yaklaşık % 90'ı da plazma proteinlerine bağlanır.

Metabolizma: Eliminasyon yarı-ömrü üç ile yedi saattir. İlaç, karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olur. İnsanlarda bir dizi metabolit açığa çıkar; 12 metabolit tanımlanmıştır. Köpekler ile yapılan bir çalışmada tespit edildiği üzere, bunlardan yalnızca norverapamilin dikkate değer bir farmakolojik etkisi vardır ve verapamilin yaklaşık % 20'si kadardır.

Atılım: Verapamil hidroklorür ve metabolitleri esas olarak renal yoldan elimine edilirler. Renal yoldan atılan ilacın yalnızca %3-4'ü değişmemiş ilaç halindedir. Dozun %50'si böbrekler yoluyla 24 saatte, %70'i ise beş gün içinde atılır. Dozun %16'ya kadar olan bölümü feçes ile atılmaktadır. Son evre böbrek yetmezliği olan hastalar ve böbrekleri sağlam kişiler üzerinde yürütülen karşılaştırmalı çalışmalarda gösterildiği üzere, böbrek fonksiyon bozukluğunun verapamil hidroklorür farmakokinetiği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda, daha düşük oral klirens ve yüksek dağılım hacmi nedeniyle, verapamilin yarılanma ömrü uzar. Yaşlı hastalarda daha da uzayabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut Toksikite: Fare, sıçan ve kobayda tayin edilmiştir.

LD₅₀ (mg/kg vücut ağırlığı):

| Deneyde kullanılan hayvan | Uygulama Yolu | LD ₅₀ (mg/kg) |
|---------------------------|---------------|--------------------------|
| Sıçan | p.o. | 114 |
| | s.c. | 107 |
| | i.v. | 16 |
| | i.p. | 67 |
| Fare | p.o. | 163 |
| | s.c. | 68 |
| | i.v. | 8 |
| | i.p. | 68 |
| Kobay | p.o. | 140 |

Kronik Toksikite:

Bir çok deney serisinde Beagle köpeklerine ve SPF-sıçanlarına 18 aya kadar süreyle verapamil verildi. Sıçanlara 10- 62,5 mg/kg verapamil dozları yemle verildi. Köpekler ise 10- 85 mg/kg verapamil dozlarını kapsül içinde aldılar.

Sıçanlar verapamil'i maksimal doza kadar, kayda değer yan etki olmadan iyi tolere ettiler. Köpeklerde de tolerebilite iyiydi. Yüksek doz seviyesinde (30 mg/kg verapamil) köpeklerin gözünde katarakt oluşumu gibi etkiler gözlemlendi. Bu değişiklikler her seferinde tekrarlanmadı ve başka bir hayvan türünde gözlenmedi. İnsanda verapamile bağlı katarakt oluşumu şimdiye kadar bildirilmemiştir. Deneye katılan 42 Beagle köpeğinden 3 'ü toksik doz seviyesinde (60 mg/kg ve üzeri) öldü. Kalp-dolaşım tetkiklerinde bradikardi, AV iletisinin önlenmesi ve kan basıncının düşmesi gibi bulgular gözlemlendi. Ayrıca ilaç kesildikten sonra reversibl olan difüz bir gingiva hiperplazisi görüldü.

Deney sonrası köpeklerin hepsinde hematolojik ve klinik-kimyasal parametreler normaldi. Morfolojik tetkik de verapamil'le bağlantılı bir bulgu vermedi.

Karsinojenite :

Verapamil HCl 24 ay süreyle 10-120 mg/kg dozlarda sıçanlarda karsinojenisite açısından denendi; karsinojenik potansiyele ilişkin bir bulguya rastlanmadı.

Mutajenite:

Aşağıdaki deneyler yapıldı:

- AMES Testi
- İnsan lenfositlerinde in-vitro kromozom aberasyon testi
- Sisterchromotide-Exchange-İndüksiyonu:
 - İnsan lenfositlerinde in-vitro test
 - Çin kobayı kemik iliğinde in-vitro test
- Suriye kobayı embriyonal hücrelerinde hücre-transformasyon testi

Bu testlerin hiçbirisinde verapamil'in mutajen etkisine dair bir bulguya rastlanmadı.

Reproduktif Toksikite:

Verapamil'in tavşanda 5-15 mg/kg, sıçanda ise 5-15 mg/kg'lık oral doz uygulanmalarında maddeye ait hiçbir teratojenik bulguya rastlanmamıştır. Sıçanda ise 60 mg/kg'lık dozda embriyotoksik etki (normun üstünde rezorbsiyon oranı) gözlenmiştir.

İnsanda teratojenik ve embriyotoksik etkiye ilişkin hiçbir bulgu mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz (Avicel PH 101)

Mikrokristal selüloz (Avicel CL 611)

Sukroz monostearat (crodesta F 160)

Povidone K 30

Talk

Polisorbat 80 (Tween 80)

Akrilik polimerler (Eudgarid NE 30 D)

Hidroksipropilmetilselüloz asetat süksinat (AQOAT ASMF)

Dimetikon emülsiyonu (Antifoam C)

Kapsül

Jelatin

Titanyum dioksit (E 171)

Eritrosin (E127)

San demir oksit (E172)

Siyah demir oksit (E172)

Indigotin (E1 32)

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü

48 ay.

İlk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi: Fibrocard 240 mg Mikropellet İçeren Yavaş Salımlı Kapsül, blister ambalajı içinde saklanmalı, uygulamadan hemen önce çıkarılıp alınmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10'ar kapsül içeren 3 adet blisterde toplam 30 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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Galepharma Medikal Elektronik Ticaret Limited Şirketi
Sarıgazi Mah. Osmangazi Cad.
Karagöz Sok. No:7/A
Sancaktepe/İSTANBUL
Tel: 0216 509 1552
Fax: 0216 484 8392

8. RUHSAT NUMARASI

101-57

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

02.05.1997

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-