

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI:

PROGOR 240 mg, Kontrollü Salımlı Mikropellet Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Diltiazem hidroklorür 240,00 mg

Yardımcı madde:

Sükroz stearat 25,50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salımlı mikropellet kapsül

İç beyaz ila beyazımsı küresel mikropelletlerle doldurulmuş kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Anjina pektorisin önlenmesinde ve uzun dönem tedavisinde endikedir. Akut anjina ataklarında endike değildir.

Hafif ve orta derecede arteriyel hipertansiyonda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

PROGOR kapsülün dozu hastaya ve hastalığın şiddetine göre ayarlanır.

Yetişkinlerde:

Başlangıç dozu günde bir kez 180 mg diltiazem'dir. En yüksek günlük doz 360 mg'dır.

Ancak, 300 mg ve 360 mg'lık günlük tek doz yalnızca daha düşük dozlarda tatmin edici bir terapötik etki gözlenmediğinde ve doktor tarafından risk-yarar oranı dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra uygulanmalıdır. Kalp atım hızı izlenmelidir ve dakikada 50 atımın altına düşerse doz azaltılmalıdır.

Uygulama şekli

Ağızdan kullanım içindir.

Kapsüller çiğnenmeden bütün olarak, bir miktar su ile yutulmalıdır. PROGOR'un aç veya tok karnına alınmasında herhangi bir sakınca yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği ve geriyatrik popülasyon:

Yaşlı veya karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda diltiazemin plazma seviyesi artabilmektedir. Bu durumlarda, başlangıç dozu günde bir kez 120 mg PROGOR olmalıdır. 120 mg almakta olan hastalarda doz günde bir kez 240 mg'a artırılabilir. Kalp atım hızı izlenmelidir ve dakikada 50 atımın altına düşerse doz azaltılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

PROGOR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Diltiazeme veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlı hastalarda,
- Ventriküler pace-maker kullanılmayan hasta sinüs sendromu vakalarında,
- Ventriküler pacemaker kullanılmayan ikinci ya da üçüncü derece AV blok bulunan hastalarda,
- Ciddi bradikardide (40 bpm altında),
- Akut miyokard infarktüsü
- Pulmoner konjesyon ile birlikte sol ventrikül yetmezliği bulunan hastalarda
- Dantrolen infüzyonu ile birlikte kullanımında (Bkz. Bölüm 4.5),
- İntravenöz formları kardiyojenik şokta, ventriküler taşikardi bulunan hastalarda, WPW sendromu veya kısa PR sendromu gibi ek ileti yolunun neden olduğu atriyal fibrilasyon veya atriyum flateri bulunan hastalarda diltiazem uygulanmamalıdır.
- İvabradin ile kombinasyon (bkz. bölüm 4.5)
- Lomitapid ile eş zamanlı kullanımda (bkz. bölüm 4.5)
- Asunaprevir ile eş zamanlı kullanım (bkz. bölüm 4.5)
- Laktasyon
- Ciddi hipotansiyonda (sistolik kan basıncı 90 mmHg altında olan hastalarda),
- Gebelikte, çocuk doğurma potansiyeli olanlarda,
- Konjestif kalp yetmezliğinde,
- Ciddi aortik stenozda,

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- *Kardiyak iletim:* Azalmış sol ventriküler fonksiyonu, bradikardi (şiddetlenme riski), uzamış PR aralığı veya elektrokardiogramda birinci derece AV bloğu saptanmış (şiddetlenme ve seyrek olarak tam blok riski) hastalarda yakın izleme gereklidir.

Diltiazem, AV nodal iletiyi ve AV düğümde refrakter periyodu uzatır. Bu etki nadiren sinüs ritminde ikinci ya da üçüncü derece AV blok ile sonuçlanabilir. Diltiazemin kardiyak iletimi etkilediği bilinen ilaçlar ile eş zamanlı uygulaması, aditif etkiler ile sonuçlanabilir.

- *Konjestif kalp yetmezliği:* Diltiazemin izole hayvan doku preparatlarında negatif inotropik etkisi bulunmakla beraber, ventriküler fonksiyonu normal olan insanlarda ve miyokardın risk altında olduğu hastalarda (örn. şiddetli KKY, akut Mİ ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi) kardiyak indekste bir azalma ve buna uygun olarak kontraktilite (dp/dt) üzerinde negatif etkiler görülmemiştir.

Ventriküler fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda diltiazem tek başına veya diğer beta-blokörlerle birlikte kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlı olduğundan bu tür hastalarda dikkatli olunmalıdır.

- *Hipotansiyon:* Kan basıncında diltiazeme bağlı olarak ortaya çıkan düşüşler, bazen semptomatik hipotansiyona neden olabilir.

- *Akut karaciğer hasarı:* Nadir durumlarda o uygulamasından sonra alkalen fosfataz, LDH, SGOT ve SGPT gibi enzimlerde anlamlı yükselmeler ve akut karaciğer hasarı ile uyumlu diğer bazı olaylar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar ilacın kesilmesiyle geri dönüşlü olmuştur.

- *Renal veya hepatik yetmezlik:* Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda ve yaşlılarda diltiazemin plazma konsantrasyonlarının arttığı gözlenebilir. Kontrendikasyonlar ve önlemler dikkatle izlenmeli, tedavinin başından itibaren özellikle kalp atışları takip edilmelidir.

- Özellikle sol ventrikül fonksiyonu azalmış, şiddetli bradikardi veya şiddetli hipotansiyonu olan mevcut kardiyak hastalığı olan hastalarda azalmış renal perfüzyona sekonder akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Diltiazem karaciğerde metabolize edilerek böbrekler ve safra yoluyla atılır. Bu nedenle böbrek ya da karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda diltiazem dikkatle kullanılmalıdır.

- *Dermatolojik olaylar:* Dermatolojik olaylar geçici olabilir ve diltiazem kullanımına devam edilmesi durumunda dahi ortadan kalkabilir. Ancak eritema multiforme ve/veya eksfoliyatif dermatite kadar ilerleyen bazı dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Dermatolojik reaksiyonların kalıcı olması durumunda ilaç uygulaması durdurulmalıdır.

- Akut porfirili hastalarda diltiazemin güvenli olmadığı düşünülmektedir.

- Genel anesteziye önce, anesteziye devam eden diltiazem tedavisi hakkında bilgilendirilmelidir. Kardiyak kontraktile, iletkenlik ve otomatisme depresyonunun yanı sıra anesteziyle ilişkili vasküler dilatasyon, kalsiyum kanal blokörleri tarafından güçlendirilebilir.

- Diltiazem gibi kalsiyum kanal bloke edici ajanlar depresyon dahil ruhsal durum bozukluklarıyla ilişkilendirilebilir. İlgili semptomların erken tanınması, özellikle yatkın hastalarda önemlidir. Bu gibi durumlarda ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

- Diğer kalsiyum kanal antagonistleri gibi diltiazemin bağırsak hareketleri üzerine inhibitör etkisi vardır. Bu sebeple bağırsak tıkanıklığı gelişmesi riski olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Diltiazemin, kontrollü salınlı formülasyonlarından tablet kalıntıları hastanın dışkıya geçebilir; ancak bu bulgunun klinik önemi yoktur.

- Kan glukoz değerlerinde artış olabileceği için gizli veya belirgin diyabeti olan hastaların dikkatle takip edilmesi gerekir.

- Diltiazem kullanımı, özellikle önceden bronşiyal hiper-reaktivitesi olan hastalarda astım alevlenmesi de dahil olmak üzere bronkospazmı indükleyebilir. Doz artışından sonra da vakalar bildirilmiştir. Hastalar diltiazem tedavisi sırasında solunum bozukluğu belirti ve semptomları açısından izlenmelidir.

Sukraloz

- Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Önerilmeyen birlikte kullanımlar:

Dantrolen (infüzyon): İntravenöz verapamil ve dantrolen eş zamanlı uygulandığında hayvanlarda letal ventriküler fibrilasyon görülmüştür. Bu sebeple bir kalsiyum antagonisti ve dantrolenin kombinasyonu potansiyel olarak tehlikelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

İvabradin: Diltiazem'in, ivabradin'in kalp atım hızını düşürücü etkisini arttıracak için eş zamanlı kullanımı kontrendikedir. (bkz. bölüm 4.3)

Lomitapide: Diltiazem (orta şiddetli bir CYP3A4 inhibitörü), CYP3A4 inhibisyonu sebebiyle lomitapid plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Dolayısıyla karaciğer enzimlerini değerlendirme riski artabilir. (bkz. bölüm 4.3).

Asunaprevir: Diltiazem (orta şiddetli bir CYP3A4 inhibitörü) CYP3A4 inhibisyonu yoluyla asunaprevir plazma konsantrasyonlarını artırabilir (bkz. bölüm 4.3).

Dikkat gerektiren birlikte kullanımlar:

- Lityum: Lityumla indüklenen nörotoksisite artış riski.
- Nitrat türevleri: Hipotansif etkiler ve solgunlukta artış (aditif vazodilatatör etkiler): Kalsiyum antagonistleri ile tedavi edilen bütün hastalarda, kademeli olarak artan dozlarda nitrat türevlerinin kullanılmasına dikkat edilmelidir.
- Teofilin: Dolaşımdaki teofilin düzeyinde artış. Bu ilaçları alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Alfa antagonistler: Antihipertansif etkilerde artış: Prazosin gibi Alfa antagonistlerle eş zamanlı tedavi hipotansiyon oluşturabilir veya artırabilir. Diltiazemle bir alfa antagonistin kombinasyonu sadece kan basıncı sıkı bir şekilde takip edildiğinde düşünülmelidir.
- Amiadaron, digoksin: Bradikardi riskinde artış, digoksinin plazma düzeylerinde küçük artışlar: Özellikle yaşlı hastalarda ve yüksek dozlar kullanıldığında diltiazemle birlikte kombinasyonlarına dikkat edilmelidir.
- Beta-blokörler: Ritim bozuklukları (belirgin bradikardi, sinüs arresti), sino-atriyal ve atro-ventriküler kondüksiyon bozuklukları ve kalp yetmezliği (sinerjik etki) olasılığı. Böyle bir kombinasyon özellikle tedavinin başlangıcında yakın klinik izleme ve EKG monitorizasyonu altında kullanılmalıdır. Diltiazem beta-blokörlerle birlikte uygulandığında depresyon riskinde artış bildirilmiştir.
- Diğer antihipertansif ilaçlar: Diğer antihipertansif ilaçlarla (örn.: beta-blokörler, diüretikler, ACE inhibitörleri) veya hipotansiyona neden olan aldeslöklin ve antipsikotikler gibi ilaçlarla eş zamanlı kullanım antihipertansif etkinin artmasına sebep olabilir.
- Diğer antiaritmik ajanlar: Diltiazemin antiaritmik etkilerinden dolayı, diğer antiaritmik ajanlarla eş-zamanlı kullanımı önerilmemektedir (kardiyak advers etkilerin artışında aditif risk). Bu kombinasyon sadece yakın klinik izleme ve EKG monitorizasyonu altında kullanılmalıdır.
- Karbamazepin: Dolaşımdaki karbamazepin düzeylerinde artış: Plazma karbamazepin düzeylerinin ölçülmesi ve gerekli ise dozun ayarlanması önerilmektedir.
- Rifampisin: Rifampisinle başlangıç tedavisinden sonra diltiazem plazma düzeylerinde azalma riski: Hasta, rifampisin tedavisi başladığında veya sonlandırıldığında dikkatle izlenmelidir.

- H₂ antagonistleri (simetidin, ranitidin): Plazma diltiazem konsantrasyonlarında artış. Diltiazem almakta olan hastalar H₂ antagonisti ile tedaviye başladığında veya sonlandırıldığında dikkatle izlenmelidir. Diltiazem dozunun ayarlanması gerekebilir.
- Proteaz inhibitörleri (atazanavir, ritonavir): Plazma diltiazem konsantrasyonlarında artış.
- Siklosporin: Dolaşımdaki siklosporin düzeylerinde artış. Siklosporin dozunun azaltılması, renal fonksiyonların izlenmesi, dolaşımdaki siklosporin düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir, böylece kombine tedavi sırasında ve tedavi bırakıldıktan sonra doz ayarlanabilir.
- Trisiklik antidepresanlar: Diltiazem, imipraminin plazma konsantrasyonunu artırır. Diltiazem, muhtemelen trisiklik antidepresanların plazma konsantrasyonunu artırır.
- Fenitoin: Fenitoin ile birlikte uygulandığında, diltiazem fenitoinin plazma konsantrasyonunu artırabilir. Fenitoin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir.
- X-ışını kontrast maddeleri: İyonik bir X-ışını kontrast maddesinin intravenöz bolus uygulaması sonrası görülen kardiyovasküler etkiler, örneğin hipotansiyon, diltiazem ile tedavi edilen hastalarda artabilir. Eş zamanlı olarak diltiazem ve X-ışını kontrast maddesi alan hastalarda özel dikkat gereklidir.
- **Antiplatelet ilaçlar:** Farmakodinamik bir çalışmada, diltiazemin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemekle birlikte, antiplatelet ilaçlarla birlikte kullanıldığında potansiyel aditif etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Dikkate alınması gereken genel bilgiler:

- Aditif etki potansiyelinden dolayı, kardiyak kontraktilite ve/veya kondüksiyonu etkilediği bilinen diğer ajanlarla eş zamanlı diltiazem alan hastalarda tedbirli ve dikkatli titrasyon gereklidir.
- Diltiazem CYP3A4 ile metabolize olur. Daha güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte kullanımda diltiazemin plazma konsantrasyonunda orta derecede artış (2 kattan daha az) bildirilmiştir. Diltiazem ayrıca bir CYP3A4 izoformu inhibitörüdür. Diğer CYP3A4 substratları ile birlikte kullanımı kombine edilen ilaçların her birinin plazma konsantrasyonunda artışa sebep olabilir. Diltiazemle birlikte bir CYP3A4 indükleyicisinin kullanımı diltiazemin plazma konsantrasyonunun azalmasına neden olabilir.
- Diltiazemin bir CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte uygulanması plazma diltiazem konsantrasyonlarında azalmaya sebep olabilir.
- Barbitüratlar (fenobarbital, primidon): CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanım diltiazemin serum düzeyleri azaltabilir.
- Benzodiazepinler (midazolam, triazolam): Diltiazem, midazolam ve triazolamın plazma konsantrasyonlarını artırır ve yarılanma ömürlerini uzatır. CYP3A4 yolağıyla metabolize olan kısa etkili benzodiazepinler diltiazem kullanan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.
- Kortikosteroidler (metilprednisolon): Metilprednisolon metabolizmasının (CYP3A4) ve P-glikoproteininin inhibisyonu. Metilprednisolon tedavisine başlanırken hasta dikkatle izlenmelidir. Metilprednisolon dozunda ayarlama yapılması gerekebilir.
- Statinler: Diltiazem bir CYP3A4 inhibitörüdür ve bazı statinlerin EAA'larını anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir. CYP3A4 ile metabolize olan statinlere bağlı miyopati ve rabdomiyaliz riski diltiazem ile eş zamanlı kullanımda artabilir. Mümkünse, CYP3A4 ile metabolize olmayan bir statin diltiazemle birlikte kullanılabilir, aksi takdirde olası bir statin toksisitesine karşı belirti ve semptomlar için yakın izleme gereklidir. Diltiazemin oral yoldan uygulanması, sadece CYP3A4 izo-enzimi tarafından metabolize edilen ilaçların kan seviyelerini yükseltebilir. Bu durum karbamazepin, takrolimus, sirolimus ve eritromisin için plazma seviyelerinin yükselmesine neden olabilir.

- Greyfurt suyu: Greyfurt suyu diltiazem maruziyetini artırabilir (1,2 kat). Greyfurt suyu tüketen hastalar diltiazemin artan advers etkileri açısından izlenmelidir. Bir etkileşimden şüpheleniliyorsa greyfurt suyundan kaçınılmalıdır.
- Silostazol: Silostazol metabolizmasının inhibisyonu (CYP3A4). Diltiazemin silostazol maruziyetini arttırdığı ve farmakolojik aktivitesini güçlendirdiği gösterilmiştir.
- Diltiazem imipraminin ve muhtemelen diğer trisiklik antidepresanların plazma konsantrasyonunu artırır.
- Diltiazem diüretiklerle birlikte güvenli kullanılmaktadır. Bu kombinasyonu alan hastalarda düzenli takip önerilmektedir.
- Diltiazem hidroklorür tedavisine anestezi sırasında sorunsuz olarak devam edilmiştir ancak anestezi hastanın bir kalsiyum antagonisti aldığı konusunda bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Kardiyak kontraktile, kondüktivite ve otomatisitenin depresyonu, anesteziyle ilişkili vasküler dilatasyon gibi kalsiyum kanal blokörleriyle artabilir.
- Kalsiyum kanal blokörleri glukoz toleransını bozabilirler.
- Diltiazem ve alkol kombinasyonunun aditif vazodilatör etkisi olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C' dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Etkin doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Diltiazemin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin (teratojenik) bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). PROGOR'un gebelik döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Gebelikte kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Diltiazem hidroklorür anne sütüne düşük konsantrasyonlarda geçer. Emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Bir çalışma, anne sütündeki konsantrasyonların serumdakilere benzer seviyelere ulaştığını göstermektedir. Bu ilacı alırken emzirmek kontrendikedir. Eğer diltiazem kullanımı medikal açıdan gerekli ise, bebeğin beslenmesi için alternatif bir yöntem uygulanmalıdır.

Emzirme döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Belirli hayvan türlerinde (sıçan, fare, tavşan) yapılan çalışmalarda diltiazem ile üreme toksisitesi görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bildirilen advers etkilere bakıldığında (örn: sersemlik (yaygın), halsizlik (yaygın)) araç ve makine kullanma yeteneği değişebilir ancak yürütülen bir çalışma olmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi PROGOR' un içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Sinirlilik, uykusuzluk

Bilinmiyor: Ruhsal durum değişiklikleri (depresyon dahil)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Bilinmiyor: Ekstrapiramidal sendrom, İlaça bağlı Parkinsonizm

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Atrioventriküler blok (birinci, ikinci veya üçüncü derece olabilir; dal bloğu olabilir), palpasyon

Yaygın olmayan: Bradikardi

Bilinmiyor: Sinoatriyal blok, sinüs arresti, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak arrest

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Kızarma

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon

Bilinmiyor: Vaskülit (lökositoklastik vaskülit dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal rahatsızlıklar

Bilinmiyor: Bronkospazm (astım tetiklenmesi dahil)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, dispepsi, gastrik ağrı, bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, diyare

Seyrek: Ağız kuruluğu

Bilinmiyor: Gingival hiperplazi

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatik enzimlerde artış (AST, ALT, LDH, ALP artışı)

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Eritem

Seyrek: Ürtiker

Bilinmiyor: Fotosensitivite (güneşe maruz kalan deri bölgelerinde likenoid keratoz dahil), anjionörotik ödem, döküntü, eritema multiforme (Steven Johnson's sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil), terleme, eksfoliatif dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstül, ateşle birlikte veya ateş olmadan nadiren görülen deskuamatif eritem. Lupus benzeri sendrom. Güneşe maruz kalan bölgelerde hiperpigmentasyon da görülmüştür.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Periferik ödem

Yaygın: Halsizlik

Hepatik enzimlerde artış (AST, ALT, LDH, ALP artışı) tipik olarak tedavinin başlangıcında gözlenmiştir.

Tedavinin kesilmesiyle düzelen izole klinik hepatit vakaları bildirilmiştir.

Deri reaksiyonları genellikle hafiftir ve tedavinin kesilmesi ile düzelir.

Literatürlere göre vazodilatasyonun etkileri, özellikle ayak bileği ödemi, doza bağlıdır ve yaşlılarda daha sık görülür.

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

Fare ve sıçanlarda intravenöz oral LD50 değerleri sırasıyla 415-740 mg/kg ve 560-810 mg/kg aralığında ölçülmüştür. Köpeklerde 50 mg/kg'dan yüksek olduğu düşünülmektedir. Maymunlarda 360 mg/kg dozda letalite görülmüştür.

Diltiazem doz aşımına bağlı, kardiyojenik olmayan akciğer ödemi riski mevcuttur.

İnsandaki toksik doz bilinmemektedir. Geniş metabolizmasına bağlı olarak diltiazemin standart bir dozundan sonra kan düzeyleri 10 kata kadar değişebilir, bu da doz aşımı vakalarında kan düzeylerinin yararlı durumunu sınırlandırabilir.

Akut doz aşımının klinik etkileri, kollaps ve akut böbrek hasarına yol açan belirgin hipotansiyon, izoritmik disosiyasyonlu veya izoritmik disosiyasyonsuz sinüs bradikardisi, sinüs arresti, atriyoventriküler iletim bozuklukları ve kardiyak arresti içerebilir.

Hiperglisemi tedavi gerektirebilir. Semptomların başlangıcı, alımdan sonra birkaç saat gecikebilir ve 900 mg diltiazem kadar az bir dozdan sonra tanımlanmıştır.

1 g'dan 18 g'a kadar miktarlarda diltiazemin doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Sonucu bilinen vakaların birçoğu iyileşmiştir. Fatal sonucu olan vakalarda çoklu ilaç alımı olmuştur.

Diltiazemin bilinen farmakolojik etkileri ve/veya bildirilen klinik deneyimlere göre aşağıdaki

önlemlerin alınması düşünülebilir:

Hastane ortamında tedavi gastrik lavaj ve/veya ozmotik diürezis içerecektir

Önemli miktarda aşırı doz alınmışsa bir koroner veya yoğun bakım ünitesinde gözlem tavsiye edilir. Yutulduktan kısa bir süre sonra, gastrik lavaj ve ardından aktif kömür emilimi azaltabilir.

Derin hipotansiyon plazma genişleticiler, IV kalsiyum glukonat ve inotropik ajanlar (örn. dopamin, dobutamin veya izoprenalin) gerektirir. Semptomatik bradikardi ve kalp bloğu atropin, vazopressörler, inotropik ajanlar, izoprenalin, glukagon, kalsiyum glukonat infüzyonu veya gerekirse kardiyak pacing'e yanıt verebilir. PROGOR kapsüller kontrollü salımlı mikropellet kapsüllerdir ve etkileri yavaş başlayıp uzayabilir.

Bradikardi: Atropin uygulanmalıdır (0,60 – 1,0 mg). Vagal blokaja yanıt yoksa dikkatle izoproterenol uygulanmalıdır.

Yüksek derece AV Blok: Bradikardi gibi tedavi edilmelidir. Sabit yüksek-derece AV blok durumunda kardiyak 'pacing' tedavisi uygulanmalıdır.

Kalp yetmezliği: İnotropik ilaçlar (izoproterenol, dopamin veya dobutamin) ve diüretikler uygulanmalıdır.

Hipotansiyon: Vazopressörler (dopamin veya levarterenol bitartrat) uygulanmalıdır.

İntravenöz kalsiyum uygulamasının, doz aşımındaki diltiazemin farmakolojik etkilerini geri çevirmesi çelişkili bulunmuştur. Bildirilen az sayıdaki vakada, kalsiyum kanal blokörleri ile doz aşımına bağlı hipotansiyon ve bradikardi, başlangıçta atropin uygulamasına karşı dirençliken, intravenöz kalsiyum uygulanması sonrası daha fazla cevap verir hale gelmiştir. Bazı vakalarda, intravenöz kalsiyum 5 dakikalık süre içinde uygulanmış ve gerektiğinde 10-20 dakikada bir tekrarlanmıştır (1 g kalsiyum klorür ya da 3 g kalsiyum glukonat). Kalsiyum glukonat aynı zamanda saatte 2 g olarak 10 saat süreyle sürekli infüzyon şeklinde de uygulanmıştır. 24 saat ya da daha uzun bir süre için kalsiyum infüzyonu uygulaması gerekebilir. Hastalar hiperkalsemi belirtileri bakımından izlenmelidir.

Asıl tedavi ve dozaj konusunda, klinik durumun ciddiyetine ve hekimin deneyimlerine göre karar verilmelidir.

Diltiazemin periton diyalizi veya hemodiyaliz ile atılmadığı görülmüştür. Sınırlı sayıdaki veriler doz aşımından sonra plazmaferez ya da kömür hemoperfüzyonunun diltiazemin eliminasyonunu hızlandırdığını düşündürmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif kalsiyum kanal blokörleri (Direkt kardiyak etkililer), benzotiyazepin türevleri

ATC kodu: C08DB01

Diltiazem hidroklorür bir kalsiyum antagonistidir.

Diltiazem kalsiyumun voltaja bağlı kalsiyum kanallarından vasküler düz kas hücrelerine ve miyokardiyal hücrelere girişini seçici olarak azaltır. Bu durum kontraktıl proteinlerin aktivasyonunu sağlayabilen intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu düşürür. Diltiazem vasküler dokuda arteriyel düz kasları gevşeterek sistemik periferik direnci azaltır ve koroner

arterleri genişletir. Kalp kasında diltiazem, kontraktiletiyi azaltır ve negatif kronotropik ve inotropik etkileriyle kalp hızını yavaşlatır. Bu nedenle, kardiyak iş yükü ve oksijen ihtiyacı azalabilir ve refleks taşikardi olmaksızın yüksek kan basıncı düşürülebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Diltiazem anjina da etkilidir ve kalbi iskemiye karşı korur, koroner arterleri vazodilate eder ve miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır. Diltiazem iyi tolere edilir ve genellikle periferik vazodilatasyon ile ilişkili yan etkilere neden olmaz veya anlamlı seviyede miyokardiyal baskılanmaya yol açmaz.

Emilim:

Diltiazem gastrointestinal sistemden iyi bir şekilde absorbe edilir ve geniş bir ilk geçiş etkisine maruz kalır; bu da intravenöz uygulamayla karşılaştırıldığında yaklaşık %40'lık bir mutlak biyoyararlanım sağlar. Günde bir kez verilen PROGOR formülasyonunun biyoyararlanımı, günde 3 kez verilen geleneksel tabletlere, aynı doz uygulandığında, eşit bulunmuştur.

Dağılım:

Diltiazem %80-85 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plazma seviyeleri 40-50 ng/ml'nin üzerinde farmakolojik aktivite ile ilişkilidir. Diltiazemin dağılım hacmi yaklaşık 305 L'dir. İn vitro çalışmalar, alfa 1-asit glikoprotein ilacın yaklaşık %40'ını klinik önemi olan konsantrasyonlarda bağladığını ileri sürmektedir. Albumin ilacın yaklaşık olarak %30'una bağlanırken diğer bileşenler geri kalan bağlanma fraksiyonuna bağlanırlar. Kompetitif in vitro bağlanma çalışmaları, digoksin, fenitoin, hidroklorotiyazid, indometazin, fenilbutazon, propranolol, salisilik asit, tolbutamid veya varfarinin terapötik konsantrasyonlarının diltiazemin bağlanmasını değiştirmedğini göstermiştir.

10,5-21,0 mg doz aralığında doz arttırılsa bile görünür dağılım hacmi değişmemiştir (360 - 391 L).

Biyotransformasyon:

Diltiazem büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir.

Oral uygulamanın ardından diltiazem, konjugasyona ek olarak sitokrom P-450 (oksidatif metabolizma) yoluyla deasetilasyon, N-demetilasyon ve O-demetilasyona uğrar. İnsan idrarında N-monodesmetil diltiazem, desasetildiltiazem, desasetil-N-monodesmetildiltiazem, desasetil-O-desmetildiltiazem ve desasetil-N, O-desmetildiltiazem metabolitleri rastlanmıştır. Dolaşımdaki iki ana aktif metabolit, desasetil-diltiazem ve N-monodesmetil diltiazem, diltiazem ile eşdeğer olan %50 oranında koroner arter vazodilatör aktiviteye sahiptir.

Tek doz intravenöz diltiazem uygulamasını takiben, oral uygulamadan sonra plazmada bulunan iki ana metabolit olan N-monodesmetildiltiazem ve desasetildiltiazemin plazma konsantrasyonları saptanamamıştır. Bununla birlikte, bu metabolitler 24 saatlik sabit hız intravenöz infüzyon uygulaması sonrasında gözlenmiştir. Sağlıklı gönüllülerdeki kısa intravenöz uygulamanın ardından yapılan toplam radyoaktivite ölçümü, diltiazeminkinden daha yüksek konsantrasyonlara varan, daha yavaş elimine edilen ve toplam radyoaktivite yarı ömrü 2 - 5 saat olan diltiazem ile karşılaştırıldığında, toplam radyoaktivite yarı ömürleri yaklaşık 20 saat olan ve tanımlanmamış metabolitlerin olabileceğini göstermektedir.

Eliminasyon:

Diltiazem karaciğer tarafından yoğun bir şekilde metabolize edilir, plazma eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3-4.5 saattir.

İdrarda yalnızca %0,2-4 oranında değişmemiş diltiazem bulunur.

Kontrollü salımlı mikropelletler genellikle dozlamadan 6-8 saat sonra maksimum plazma diltiazem seviyelerine ulaşır ve yaklaşık 7 saatlik bir plazma yarı ömrüne sahiptir, bu da günde bir kez dozlama yapılmasına olanak sağlar.

Hasta ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, uygun doz titrasyonu ile 24 saat sonra (dozlamadan 24 saat sonra) plazma seviyelerinin minimum tedavi aralığında tutulabileceğini göstermiştir. Böbrek yetmezliğinde, dozun sadece klinik yanıtla orantılı olarak azaltılması gerekir. Diltiazem ve metabolitleri, genellikle zayıf bir şekilde diyalize edilir.

Büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilen diltiazemin sistemik klerensi yaklaşık 65 L/saat'tir. Böbrek yetmezliği, hatta en ileri safhadaki böbrek rahatsızlıklarının bile oral uygulamanın ardından diltiazem atılımını etkilemediği bildirilmektedir. Karaciğer sirozunun diltiazemin görünür oral klerensini azalttığı ve yarı ömrünü uzattığı belirlenmiştir.

Atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter bulunan hastalarda, sağlıklı gönüllülere göre diltiazemin sistemik klerensinin düştüğü görülmüştür. 2,5 mg – 38,5 mg aralığında bolus dozlar uygulanan hastalarda sistemik klerens ortalama 36 L/saattir. 24 saat süresince 10 mg/saat veya 15 mg/saat devamlı infüzyon uygulanan hastalarda diltiazemin sistemik klerensi sırasıyla ortalama 42 L/saat ve 31 L/saattir.

10,5 – 21,0 mg doz aralığında doz arttıkça sistemik klerens 64 L/saatten 48 L/saate gerilemiş, plazma eliminasyon yarı ömrü ise 4,1 saatten 4,9 saate yükselmiştir.

Hepatik mikrozomal enzimleri indükleyen ya da inhibe eden ilaçlar diltiazemin atılımını değiştirebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Fare, sıçan ve tavşanlarda üreme çalışmaları yürütülmüştür. Klinik çalışmalardaki optimum dozun en üst limitinin (60 kg'lık bir hasta için 480 mg q.d. veya 8 mg/kgq.d.) 4-6 katına kadar olan doz aralıklarında uygulamada embriyo ve fetal ölümler görülmüştür. Bu çalışmalar, bir türde veya diğerinde, iskelet, kalp, retina ve dilde fetal anormalliklere sebep olan eğilimi ortaya koymuştur. Her bir yavrunun erken dönem ağırlıkları ile yavruların sağ kalımında azalma, doğum sürelerinde uzama ve ölü doğum insidansında artış gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı Maddeler

Sükroz stearat (CRODESTA F 16)	25,50 mg
Mikrokristal selüloz (AVICEL PH 101)	30,5 mg
Providon(PLASDONE K29-32)	4,50 mg

Pellet kaplama

Magnezyum stearat	1,912 mg
Talk	3,560 mg
Titanyum dioksit	0,548 mg
Hidroksipropil metil selüloz	1,088 mg

Polisorbat 80	0,043 mg
Simetikon emulsiyonu (kuru)	0,037 mg
Poliakrilat dispersiyon %30 (kuru)	22,25 mg
Ext. Faz	
Talk	1,648 mg

Kapsül

Jelatin (sığır kaynaklı)
Titanyum dioksit (E171).

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 kapsül içeren 2 adet blister de toplam 28 kapsül olarak piyasaya sunulmuştur.

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

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Galepharma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Sarigazi Mah. Osmangazi Cad.
Karagöz Sok. No:7/A Sancaktepe/İSTANBUL
Tel: 0216 509 1552
Fax: 0216 484 8392

8. RUHSAT NUMARASI

108-76

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.10.2000

Ruhsat yenileme tarihi: 21.01.2008

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-