KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
DİLTİZEM-L 25 mg liyofilize enjeksiyonluk toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Diltiazem hidroklorür 25 mg

Çözüldükten sonra her ml'de 5 mg diltiazem hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Liyofilize enjeksiyonluk toz.
Ampul içerisinde beyaz ya da beyazımsı, krem renkli liyofilize kütle.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
DİLTİZEM-L aşağıda belirtilen endikasyonlarda kullanılır:
- Supraventriküler taşiaritmiler,
- Vazospastik anjina pektoris ve stabil olmayan anjina pektoris,
- Anjiyoplastik postoperatif iskemi ve vazospazm.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Supraventriküler taşiaritmilerin tedavisinde önerilen doz, 0,25-0,30 mg/kg'dır. Bu doz 1-2 dakikalık bir süre içinde doğrudan venöz sisteme uygulanır.

Koroner arter spazmına bağlı akut miyokard iskemilerinde 0,15 mg/kg'lık doz 1-2 dakika içinde intravenöz yoldan uygulanabilir.

Anjiyoplastik müdahalelerde 0,05-0,20 mg/kg (toplam doz) İ.V. infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Supraventriküler taşiaritmilerin tedavisinde ilk doz uygulandıktan sonra normal sinüs ritmine dönüşüm görülmezse aynı miktar doz yarım saat sonra tekrarlanabilir.

Uygulama şekli:
DİLTİZEM-L intravenöz (İ.V.) kullanım içindir. %5 dekstroz ve serum fizyolojik çözeltiler içinde infüzyon şeklinde de uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer sirozunun diltiazemin görünür oral klerensini düşürdüğü ve yarılanma süresini uzattığı bildirilmiştir.

Diltiazem büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilerek böbrekler ve safra yoluyla atıldığı için böbrek ve karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Genelde yaşlı bir hasta için doz seçilirken dikkatli olunmalı ve karaciğer, böbrek ya da kalp fonksiyonlarında azalma, eş zamanlı bir hastalık ya da eş zamanlı başka bir ilaç tedavisi durumunda tedaviye dozlama aralığının düşük seviyesinden başlanmalıdır. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları daha zayıf olabileceğinden doz dikkatle seçilmelidir. Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi de yararlı olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar
DİLTİZEM-L aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Diltiazeme ve DİLTİZEM'in içerdiği yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlı hastalarda,
- Ventriküler pacemaker kullanılmayan hasta sinüs sendromu vakalarında,
- Ventriküler pacemaker kullanılmayan ikinci ya da üçüncü derece AV blok bulunan hastalarda,
- Şiddetli hipotansiyon veya kardiyojenik şok gelişmiş hastalarda,
- Gebelikte, çocuk doğurma potansiyeli olanlarda,İntravenöz diltiazem, intravenöz beta-blokörler ile birlikte veya yakın aralıklarla (birkaç saat içersinde) uygulanmamalıdır.
- WPW sendromu veya kısa PR sendromu gibi aksesuar bypass kanalı ile ilişkili olarak ortaya çıkan atriyal fibrilasyon veya atriyal flutteri olan hastalarda.
  AV nodül iletimini düşüren ve aksesuar yolağın refrakter periyodunu uzatmayan diğer ilaçlarla (verapamil, digoksin gibi) olduğu gibi, diltiazem hidroklorürün enjektabl formları ile tedavi sırasında nadiren hipotansiyonla birlikte kalp hızında hayatı tehdit edici derecede artış görülebilir. Eğer mümkünse ilk enjeksiyon, izleme ve DC kardiyoversiyon/defibrilasyon gibi resüssitasyon olanaklarının olduğu bir ortamda yapılmalıdır (bkz. Doz aşımı). Hastanın yanıtlarında tutarlılık sağlandıktan sonra uygulamanın ofis ortamında yapılması da kabul edilebilir.
- Ventriküler taşikardi bulunan hastalarda: Geniş QRS kompleksli taşikardili hastalara (QRS ≥0,12 saniye) diğer kalsiyum kanal blokörleriyle yapılan uygulamalar, hemodinamik bozunmaya ve ventriküler fibrilasyona yol açmıştır. Diltiazem hidroklorür enjeksiyonundan önce teşhis amaçlı bir öntedavi ile, geniş kompleksli QRS taşikardinin supraventriküler kaynaklı mı ventriküler kaynaklı mı olduğu ayırt edilmelidir,

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. Sinüs ritminde yüksek derecede AV blok meydana gelirse, intravenöz diltiazem durdurulmalı ve uygun destekleyici önlemlere başvurulmalıdır (bkz. Doz aşımı).

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.

Akut miyokard infarktüsü ve başlangıçta röntgenle belirlenmiş pulmoner konjesyon bulunan hastalarda oral diltiazem uygulaması kontrendikedir.

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:
Diltiazem hidroklorür enjeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan kan basıncındaki düşüşler, bazen semptomatik hipotansiyona neden olabilir (%3,2). Supraventriküler aritmilerde ventriküler yanıtın kontrolü için intravenöz diltiazem kullanıldığında, hasta hemodinamik yönden risk altındaysa, dikkatli olunmalıdır. Ayrıca eş zamanlı olarak; periferik direnç, intravasküler hacim, miyokardiyal kontraktilite veya iletimi azaltan diğer ilaçları alan hastalarda da dikkatli olmak gerekir.

Ventriküler Erken Atımlar (VPBs):
VPBs, diltiazem hidroklorür enjeksiyonu ile PSVT'nin sinüs ritmine dönüşümüne katılabilir. Bu VPB'ler geçicidir, tipik olarak iyi huylu olarak kabul edilir ve klinik olarak anlamlı değildir. Benzer ventriküler kompleksler, kardiyoversiyon süresince, diğer farmakolojik tedavilerde ve PSVT'den sinüs ritmine spontan dönüşüm süresince de kaydedilmiştir.

Akut karaciğer hasarı:
Nadir durumlarda oral uygulamasından sonra alkalen fosfataz, LDH, SGOT ve SGPT gibi enzimlerde anlamlı yükselmeler ve akut karaciğer hasarı ile uyumlu diğer bazı olaylar bildirilmiştir. Bu nedenle, intravenöz diltiazem uygulamasının ardından akut karaciğer hasarı oluşması potansiyeli vardır.

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.

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

Dermatolojik olaylar:
Oral diltiazem uygulamasından sonra eritema multiforme ve/veya eksfolyatif dermatite ilerleyen dermatolojik olaylar nadiren bildirilmiştir. Bu nedenle, intravenöz diltiazem uygulamasından sonra bu dermatolojik reaksiyonların ortaya çıkma potansiyeli mevcuttur. Dermatolojik reaksiyon devam ederse ilaç uygulaması durdurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, birden fazla ilaç kullanan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Diltiazem, sitokrom P-450 3A4 enzim sisteminin hem bir substratı hem de inhibitörüdür. Bu

enzim sisteminin spesifik substratları, inhibitörleri veya indükleyicileri olan diğer ilaçlar, diltiazemin etkinliği ve yan etki profili üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. CYP450 3A4 substratı olan diğer ilaçları kullanan hastalar, özellikle böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalar, optimum terapötik kan seviyelerini korumak için eş zamanlı olarak uygulanan diltiazem tedavisine başlarken veya tedaviyi bırakırken doz ayarlaması gerektirebilir.

Anestezikler:
Kalsiyum kanal blokerleri, kardiyak kontraktilite, iletkenlik ve otomatisite baskılanmasının yanı sıra anesteziklerle ilişkili damar genişlemesini de artırabilir. Anestezikler ve kalsiyum blokerleri birlikte kullanıldığında dozları dikkatlice ayarlanmalıdır.

Benzodiazepinler:
Çalışmalar, diltiazemin, midazolam ve triazolamın EAA değerini plaseboya kıyasla 3-4 kat, C_{maks} değerini ise 2 kat artırdığını göstermiştir. Midazolam ve triazolamın eliminasyon yarı ömrü de diltiazem ile birlikte kullanıldığında (1,5 ila 2,5 kat) artmıştır. Diltiazem ile birlikte kullanıldığında görülen bu farmakokinetik etkiler, hem midazolam hem de triazolamın klinik etkilerinin artmasına (örneğin, uzamış sedasyon) neden olabilir.

Digitalis:
İntravenöz veya oral digitalis tedavisi alan hastalara intravenöz diltiazem uygulanmış olup bu iki ilacın kombinasyonunun, ciddi advers olaylar olmadan iyi tolere edildiği görülmüştür. Bununla birlikte, her iki ilaç da AV nodal iletimi etkilediğinden, hastalar kalp atış hızı ve/veya AV bloğunun aşırı yavaşlaması açısından izlenmelidir.

Beta-blokörler:
Kronik oral beta-bloker tedavisi alan hastalara intravenöz diltiazem uygulanırsa, bradikardi, AV blok ve/veya kasılma baskılanması olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar).

Buspiron:
Diltiazem ile birlikte uygulama sırasında buspironun etkisi ve toksisitesinde artış olabilir. Birlikte uygulamayı takiben klinik değerlendirmeye dayandırılan doz ayarlaması gerekebilir.

Karbamazepin:
Oral diltiazemin karbamazepin ile birlikte uygulanmasının, karbamazepinin plazma düzeylerinde artışa ve bazı durumlarda toksisiteye yol açtığı bildirilmiştir. Bu ilaçları eş zamanlı olarak alan hastalar, olası ilaç etkileşimi açısından izlenmelidir.

Rifampisin:
Rifampisin ile diltiazemin birlikte uygulanması, diltiazem plazma konsantrasyonlarını saptanamayacak seviyelere düşürmüştür. Diltiazemin rifampisin veya bilinen herhangi bir CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte uygulanmasından mümkün olduğunca kaçınılmalı ve alternatif tedavi düşünülmelidir.

Simetidin:
Halihazırda diltiazem almakta olan hastalar simetidin ile tedaviye başladığında veya sonlandırıldığında dikkatle izlenmelidir. Diltiazem dozunun ayarlanması gerekebilir.

Siklosporin:
Bu ajanlar eş zamanlı olarak uygulanacaksa, özellikle diltiazem tedavisine başlandığında, ayarlandığında veya kesildiğinde siklosporin konsantrasyonları izlenmelidir. Siklosporinin diltiazem plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Kinidin:
Diltiazem, kinidin EAA(0-∞) değerini ve T_{maks} değerini anlamlı şekilde arttırır ve CL'sini azaltır. Bu kinidinin yan etkilerinin izlenmesini gerektirebilir ve doz buna göre ayarlanabilir.

Lovastatin:
Diltiazem ile lovastatinin eş zamanlı uygulanması, lovastatinin tek başına uygulanmasına kıyasla ortalama lovastatin EAA ve C_{maks} değerlerinde artışa neden olmuştur; diltiazem eş zamanlı uygulanması sırasında pravastatin EAA ve C_{maks} değerlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Diltiazem plazma düzeyleri lovastatin veya pravastatin tarafından önemli ölçüde etkilenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek ve karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Etkin doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı önerilmemektedir.

Gebelik dönemi
Fare, sıçan ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. Günlük önerilen oral antianjinal terapötik dozdan beş ila on kat daha fazla (mg/kg bazında) oral dozların uygulanması, embriyo ve fetal ölümler görülmüştür. Bazı araştırmalarda, bu dozların iskelet sistemi anormalliklerine yol açtığı raporlanmıştır. Perinatal/postnatal çalışmalarda hayvan yavrularının erken dönem ağırlıkları ve sağ kalımda bir miktar azalma gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan için oral antianjinal dozun 20 kat ve daha fazlası kullanılan çalışmalarda ölü doğum oranında artış gözlenmiştir.

DİLTİZEM-L'nin gebelik döneminde kullanımı önerilmemektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Anneye sağlayacağı yarar fetüse gelebilecek risk potansiyelinden fazla olmadıkça, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Diltiazem anne sütüne geçmektedir. Oral diltiazem ile ilgili bir raporda, anne sütündeki konsantrasyonların serum seviyelerine yakın olabileceği belirtilmektedir. Diltiazem kullanımının zorunlu olduğu düşünülüyorsa, bebeğin beslenmesi için alternatif bir yöntem uygulanmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler
Bildirilen advers etkilere bakıldığında (örn: sersemlik (yaygın), halsizlik (yaygın)) araç ve makine kullanma yeteneği etkilenebilir ancak yürütülen bir çalışma olmamıştır. Hasta uyuşuk veya sersemlemiş hissediyorsa araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Tüm ilaçlar gibi DİLTİZEM-L'nin içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Hiperürisemi

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Ambliyopi

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Aritmi (fonksiyonel ritim ya da izoritmik disosiasyon)
Yaygın olmayan: Asistol, atrial flutter, 1. derece AV blok, 2. derece AV blok, bradikardi, göğüs ağrısı, konjestif kalp yetmezliği, sinüs durması, sinüs düğümü fonksiyon bozukluğu, senkop, ventriküler aritmi, ventriküler fibrilasyon ve ventriküler taşikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Konstipasyon, SGOT ya da alkalen fosfataz değerinde yükselme, bulantı, kusma, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Kaşıntı, terleme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (kaşınma, yanma) ve vazodilatasyon (yüz kızarması),
Yaygın olmayan: Asteni, ödem

Diltiazem hidroklorür enjeksiyonu ile yapılan klinik çalışmalarda görülmese de, oral diltiazem ile ilgili aşağıdaki olaylar meydana gelebilir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni

Bağısıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Hiperglisemi, hiperürisemi

Psikiyatrik hastalıklar
Bilinmiyor: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anormal rüyalar, amnezi, depresyon, ekstrapiramidal semptomlar, yürüme bozukluğu, halüsinasyonlar, uykusuzluk, sinirlilik, kişilik değişikliği, somnolans, titreme (tremor)

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Göz iritasyonu, retinopati

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Bilinmiyor: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar
Bilinmiyor: 3. derece AV blok, dal bloğu, EKG anormalliği, çarpıntı, senkop, taşikardi, ventriküler ekstrasistoller

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Bilinmiyor: Epistaksis, nazal konjesyon

Gastrointestinal hastalıklar
Bilinmiyor: Anoreksi, diyare, tat alma bozukluğu, dispepsi, SGPT ve LDH değerlerinde hafif yükselmeler, susama, vücut ağırlığında artış, gingival hiperplazi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Alopesi, eritema multiforme (Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz dahil), eksfoliyatif dermatit, lökositoklastik vaskülit, peteşi, purpura, döküntü, ürtiker, anjiyoödem (fasiyal ya da periorbital ödem dahil)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Kas ağrısı, miyopati, osteoartiküler ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: Noktüri, poliüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Bilinmiyor: Jinekomasti, empotans, cinsel güçlük

Araştırmalar
Bilinmiyor: CPK değerinde artma, serumda ALT, AST, kreatin kinaz, alkalin fosfataz düzeylerinde artış, kanama süresinde artış,

Hastalığın doğal öyküsünden kolaylıkla ayırt edilemeyen miyokard infarktüsü gibi olaylar da görülmüştür.

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
Doz aşımına dair deneyimler sınırlıdır. Doz aşımı veya aşırı yanıt durumunda uygun destekleyici önlemler alınmalıdır. Aşağıdaki önlemler göz önünde bulundurulabilir:

Bradikardi: Atropin uygulanmalıdır (0,6 – 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: Vazopresörler (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 dirençliyken, 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 görüş ve 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.
Farelerde ve sıçanlarda intravenöz LD_{50} değerleri sırasıyla 60 ve 38 mg/kg'dır.
İnsanlardaki toksik doz bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif kalsiyum kanal blokörleri (Direkt kardiyak etkililer), benzotiyazepin türevleri.
ATC Kodu: C08DB01

Diltiazem, antihipertansif ve antianjinal etkili yavaş kalsiyum kanal blokörüdür. Kardiyak ve damar düz kas hücrelerinin membran depolarizasyonu sırasında, Ca^{++} iyonlarının hücre membranındaki yavaş kanallardan hücre içine girmesini engeller. Diltiazemin supraventriküler taşikardilerdeki terapötik yararı, AV nodal iletim süresini yavaşlatması ve AV nodal refrakter periyodu uzatmasıyla ilgilidir. Diltiazem kullanım sıklığına bağlı olarak, AV düğüm ile ilgili taşikardilerde, normal kalp hızındaki normal AV nodal iletim üzerinde ya hiç etki göstermeyerek ya da çok az etki göstererek seçici bir şekilde kalp hızını düşürebilir.

Diltiazem, atriyal fibrilasyon veya atriyal flatter sırasında hızlı ventriküler yanıt gösteren hastalarda ventrikül hızını azaltır. Diltiazem, AV nodal Reentran taşikardilerde ve resiprokal taşikardilerde [(örn. Wolff-Parkinson-White sendromu (WPW)] yeniden-giriş devir akışını durdurarak paroksismal supraventriküler taşikardiyi (PSVT) normal sinüs ritmine dönüştürür.

Diltiazem, sinüs siklusunu uzatır. Sinüs düğümü geri kazanım süresi ya da SA nodal disfonksiyon görülmeyen hastalarda sinüs düğümünün önceki haline dönme süresi ya da sinoatriyal iletim süresi üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Diltiazem, His-Purkinje dokusu, atriyal ya da ventriküler kaslar ve ekstranodal yardımcı yollar gibi hızlı sodyum kanalına bağımlı kalp dokuları üzerinde anlamlı elektrofizyolojik etkiler göstermez.

Vasküler düz kas üzerindeki etkisi nedeniyle diğer kalsiyum kanal antagonistleri gibi diltiazem de sistolik ve diyastolik kan basıncının düşmesine neden olacak şekilde toplam periferik direnci düşürür.

Sigmoidal E_{maks} modeli kullanılan normal gönüllülerde, PR intervalinin uzaması ile plazma diltiazem konsantrasyonu arasında anlamlı bir bağlantı vardır. Kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncındaki değişiklikler, normal gönüllülerde plazma konsantrasyonları ile ilişkilendirilememiştir. Bir grup hipertansiyon hastasında ortalama arteriyel basınçta azalma ve diltiazemin plazma konsantrasyonu arasında lineer bir bağlantı söz konusudur.

Atriyal fibrilasyon ve atriyal flatter bulunan hastalarda sigmoidal E_{maks} modeli kullanılarak, kalp hızı yüzdesindeki azalma ile plazma diltiazem konsantrasyonu arasında anlamlı bir bağlantı gözlenmiştir. Bu ilişkiye dayanarak, kalp hızında %20'lik bir düşüş oluşturmak için gereken ortalama plazma diltiazem konsantrasyonunun 80 ng/ml olduğu ve diltiazemin 130 ng/ml ve 300 ng/ml'lik ortalama plazma konsantrasyonlarının kalp hızında %30 ve %40'lık düşüşler oluşturacağı saptanmıştır.

Hemodinami: Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda tek bolus doz şeklinde intravenöz yoldan uygulanan ve bazı vakalarda devamlı infüzyon şeklinde verilen diltiazem hidroklorür enjektabl, kan basıncını, sistemik vasküler direnci, hız-basınç ürününü ve koroner vasküler direnci düşürürken, koroner kan akışını artırmıştır. Riskli miyokard (ciddi konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, hipertrofik kardiyomiyopati) sorunu olan hastalar ile gerçekleştirilen sınırlı sayıdaki çalışmalarda, intravenöz diltiazem uygulaması; kontraktilite, sol ventrikül diyastol sonu

basıncı ya da pulmoner kapiller 'wedge' basıncı üzerinde anlamlı bir etki meydana getirmemştir. Ortalama ejeksiyon fraksiyonu veya kalp debisi/indeks değişmeden kalmış veya artmıştır. Maksimum hemodinamik etkiler genellikle bir enjeksiyondan sonraki 2 - 5 dakika içerisinde ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, nadir vakalarda, önceden ventriküler fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda daha da kötüye giden konjestif kalp yetmezliği bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Emilim:
Farklı oral diltiazem formülasyonları uygulanan sağlıklı gönüllülerdeki farmakokinetik çalışmaların sonuçlarına dayanarak, 3, 5, 7 ve 11 mg/saat sabit hız intravenöz infüzyonların, diltiazem tablet veya SR kapsüllerin 120, 180, 240 ve 360 mg'lık günlük toplam oral dozlarına eşit kararlı-durum plazma diltiazem konsantrasyonları meydana getireceği öngörülmüştür.

Dağılım:
Diltiazem %70-80 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Diltiazemin dağılım hacmi yaklaşık 305 L'dir. *İn vitro* çalışmalar, alfa$_1$-asit glikoproteinin 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 değiştirmediğini göstermiştir.

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

Biyotransformasyon:
Diltiazem büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Oral uygulamanın ardından diltiazem, konjügasyona 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.

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:
Diltiazemin plazma eliminasyon yarılanma süresi yaklaşık 3,4 saattir. 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 flatter 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 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.
Oral uygulamayı takiben idrarda %2 - 4 değişmemiş diltiazem bulunur. Hepatik mikrozomal enzimleri indükleyen ya da inhibe eden ilaçlar diltiazemin atılımını değiştirebilir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Sağlıklı erkek gönüllülere uygulanan tek doz intravenöz enjeksiyondan sonra diltiazem, 10,5 - 21 mg doz aralığında doğrusal farmakokinetik göstermiştir. Yine sağlıklı erkek gönüllülere sabit hızda intravenöz infüzyon uygulaması sonrasında diltiazem, 24 saat süreyle, 4,8-13,2 mg/saat infüzyon aralığında doğrusal olmayan bir farmakokinetik göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Oral olarak 100 mg/kg/gün diltiazem verilen erkek ve dişi sıçanlarda üreme bozukluğu saptanmamıştır.

Fare, sıçan ve tavşanlarda üreme çalışmaları yürütülmüştür. Klinik çalışmalardaki optimum dozun en üst limitinin 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 sağkalımında azalma, doğum sürelerinde uzama ve ölü doğum insidansında artış gözlenmiştir.

Sıçanlarda 100 mg/kg/gün ve farelerde 30 mg/kg/güne varan oral dozlar ile 21 ay süreyle yapılan bir çalışmada hiçbir karsinojenik belirti gözlenmemiştir.

İn vitro ve *in vivo* memeli hücreleri ve *in vitro* bakteri hücreleri ile yapılan çalışmalarda mutajenik yanıt gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

6.2. Geçimsizlikler
Potansiyel fiziksel geçimsizlikler nedeniyle diltiazem hidroklorür aynı kap içerisinde başka hiçbir ilaç ile karıştırılmamalıdır. Mümkünse diltiazem hidroklorürün aynı intravenöz hatta birlikte infüze edilmemesi önerilir.

Diltiazem hidroklorür enjeksiyonu aşağıdaki ilaçlarla aynı intravenöz yoldan infüze edildiğinde fiziksel uyumsuzluklar (çökelti oluşumu veya bulanıklık) gözlenmiştir: asetazolamid, asiklovir, aminofilin, ampisilin, ampisilin sodyum/sulbaktam sodyum, sefamandol, sefoperazon, diazepam, furosemid, hidrokortizon sodyum süksinat, insülin (normal: 100 ünite/mL), metilprednizolon sodyum süksinat, mezlosilin, nafsilin, fenitoin, rifampin ve sodyum bikarbonat.

Parenteral ilaç ürünleri, çözelti ve kap izin verdiği sürece, uygulamadan önce partikül madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

Parenteral ilaç ürünleri sulandırıldıklarında, iyice çalkalanmalı ve uygulamadan önce partikül bakımından gözle kontrol edilmelidir. Eğer solüsyonda partikül görülürse, ilaç atılmalıdır.

Sulandırıldıktan veya sulandırılıp, seyreltildikten sonra 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve buzdolabında (2-8 °C) saklanırsa 24 saat süreyle etkinliğini korur.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Tip I amber cam ampul ve yanında 5 ml enjeksiyonluk su içeren Tip I renksiz cam ampul. Karton kutu içerisinde 1 ampul ve 1 çözücü ampul şeklindedir.

6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Gensenta İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No: 5
Levent, Şişli, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
162/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsatlandırma tarihi: 17.11.1992
Ruhsat yenileme tarihi: 16.03.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-