

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 maddeler:

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 pectoris ve stabil olmayan anjina pectoris,
- 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 dekstroze 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. Çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik 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 pace-maker 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,
- Akut miyokard infarktüsü ve pulmoner konjesyon bulunan hastalarda
- Dantrolen infüzyonu ile birlikte kullanımında (Bkz. Bölüm 4.5).
- İvabradin ile kombinasyonda (Bkz. Bölüm 4.5).
- Akut porfirisi olan hastalarda,
- 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 resüsitasyon 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 $\geq 0,12$ 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 kontraktile (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 kontraktile 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 gözlemlenebilir. Kontrendikasyonlar ve önlemler dikkatle izlenmeli, tedavinin başından itibaren özellikle kalp atışları takip edilmelidir.

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 ekfoliyatif dermatite kadar ilerleyen bazı

dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Dermatolojik reaksiyonların kalıcı olması durumunda ilaç uygulaması durdurulmalıdır.

Diğer özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Akut porfirili hastalarda diltiazemin güvenli olmadığı düşünülmektedir.
- Genel anesteziden önce, anestezi uzmanı, devam eden diltiazem tedavisi hakkında bilgilendirilmelidir.
- Diltiazem gibi kalsiyum kanal bloke edici ajanlar depresyon dahil ruhsal durum bozukluklarıyla ilişkilendirilebilir.
- Diğer kalsiyum kanal antagonistleri gibi diltiazemin bağırsak hareketleri üzerine inhibitör etkisi vardır. Bu sebeple bağırsak tıkanıklığı gelişmesi riski olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle 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 tehlikelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

İvabradin:

İvabradin ile birlikte kullanım, diltiazemin ivabradine ek olarak nabızı düşürme etkisi nedeniyle kontrendikedir (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.

Alfa antagonistler:

Antihipertansif etkilerde artış: Alfa antagonistlerle eş zamanlı tedavi hipotansiyon oluşturabilir veya artırabilir. Diltiazemle bir alfa antagonistin kombinasyonu sadece kan basıncı sıkı bir şekilde takip edildiğinde düşünülmelidir.

Amiodaron, digoksin:

Bradikardi riskinde artış: Özellikle yaşlı hastalarda ve yüksek dozlar kullanıldığında diltiazemle birlikte kombinasyonlarına dikkat edilmelidir. Diğer kalsiyum antagonistlerle ortak olarak diltiazem digoksinin plazma düzeylerinde hafif artışlara 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:

Ritim bozuklukları (belirgin bradikari, sinüs arresti), sino-atriyal ve atro-ventriküler iletim bozuklukları ve kalp yetmezliği (sinerjik etki) olasılığı. Böyle bir kombinasyon özellikle tedavinin başlangıcında yakın klinik izleme ve EKG monitorizasyonu altında kullanılmalıdır.

Buspiron:

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

Diğer antihipertansif ilaçlar:

Diğer antihipertansif ilaçlarla (örn.: beta-blokörler, diüretikler, ACE inhibitörleri) veya hipotansiyona neden olan aldeslökin 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.

Klonidin:

Diltiazem ile eş zamanlı olarak klonidin kullanımı ile ilişkili olarak, hastaneye yatış ve pace-maker kullanımı ile sonuçlanan sinüs bradikardisi bildirilmiştir. Diltiazem ve klonidini birlikte alan hastalarda kalp atış hızı takip edilmelidir.

Kinidin:

Diltiazem, kinidin EAA'sını anlamlı şekilde arttırır ve CL'sini azaltır. Bu kinidin yan etkilerinin izlenmesini gerektirebilir ve doz buna göre ayarlanabilir.

Dikkate alınması gereken genel bilgiler:

- Aditif etki potansiyelinden dolayı, kardiyak kontraktilite ve/veya iletimi 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 düzeylerini azaltabilir.
- Fenitoin: CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanım diltiazemin serum düzeylerini 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 rabdomiyoliz riski diltiazem ile eş zamanlı kullanımda artabilir. Mümkünse, CYP3A4 ile metabolize olmayan bir statin diltiazemle birlikte kullanılabilir, aksi taktirde olası bir statin toksisitesine karşı belirti ve semptomlar için yakın izleme gereklidir.
- Diltiazem, imipraminin ve muhtemelen diğer trisiklik antidepresanların plazma konsantrasyonunu artırır.
- Diltiazem diüretiklerle birlikte güvenle kullanılmaktadır. Bu kombinasyonu alan hastalarda düzenli takip önerilmektedir.
- Diltiazem hidroklorür tedavisine anestezi sırasında sorunsuz olarak devam edilmiştir ancak anestezi uzmanı hastanın bir kalsiyum antagonisti aldığı konusunda bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Kardiyak kontraktilite, ileti ve otomatisitenin depresyonu, anesteziklerle 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:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

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. Bu nedenle diltiazem emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı dikkate alınarak emzirme ya da ilaç tedavisinden hangisinin kesilmesi gerektiğine karar verilmelidir. Eğer diltiazem kullanımı medikal açıdan gerekli ise, bebeğin beslenmesi için alternatif bir yöntem uygulanmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

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

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.

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 ($\geq 1/10$); 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).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperürisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi

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

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 görülme de, oral diltiazem ile ilgili aşağıdaki olaylar meydana gelebilir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni,

Bağışıklık 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

Yaygın: Aritmi (fonksiyonel ritim ya da izoritmik disosiasyon)

Bilinmiyor: 3. derece AV blok, dal bloğu, EKG anormallığı, 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, fotosensitivite, purpura, döküntü, ürtiker, akut generalize ekzantematöz pustüloz (AGEP), anjiyoödem (fasiyal ya da periorbital ödem dahil), fotosensitivite (likenoid keratoz ve güneşe maruz kalan cilt bölgelerinde hiperpigmentasyon 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, kilo alma, serumda ALT, AST, kreatin kinaz, alkalın 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Doz aşımına dair deneyimler sınırlıdır. Fare ve sıçanlarda intravenöz LD'ler sırasıyla 60 ve 38 mg/kg olarak ölçülmüştür.

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.

Diltiazemin bilinen farmakolojik etkileri ve/veya bildirilen klinik deneyimlere göre aşağıdaki önlemlerin alınması düşünülebilir:

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 norepinefrin) 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 dirençliyen, 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), benztotiyazepin 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 flutter 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 paroksizmal 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 ekstrasnodal 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 flutter 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 kardiyomiopati) 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 getirmemiştir. 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

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. *In vitro* çalışmalar, alfa₁-asit glikoproteininin 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 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.

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 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 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 güvenlik 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.

In 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 enjektabl aynı kap içerisinde başka hiçbir ilaç ile karıştırılmamalıdır. Diltiazem hidroklorür enjektabl, furosemid çözeltileri ile fiziksel olarak geçimsizdir. %5 dekstroz ve serum fizyolojik çözeltileri içinde infüzyon şeklinde de uygulanabilir.

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

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve

“Ambalaj 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