KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
DİLKOR SR 180 mg Mikropellet Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsülde;

Etkin madde:
Diltiazem hidroklorür 180 mg

Yardımcı madde(ler):
Şeker ve mısır nişastası SP mikrogranülleri 18 mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Mikropellet Kapsül
Mor opak/Renksiz TR No:2 sert jelatin kapsüller

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:
DİLKOR SR kapsülün dozu hastaya ve hastalığın şiddetine göre ayarlanır.

Yetişkinler:
Anjina tedavisinde başlangıç dozu günde üç veya dört defa 30 mg tablettir. Hipertansiyon tedavisinde başlangıç dozu günde iki defa 60-120 mg'dır. Gerekli durumlarda doz kademeli olarak günde 2 kez 120 mg veya günde 2 kez 180 mg'a artırılabilir. Özellikle stabil olmayan anjinası bulunan bazı hastalarda 480 mg/gün'e kadar dozlarda yarar sağlanmıştır.

Uygulama şekli:
Ağızdan kullanım içindir.
Kapsüller açılmadan ve çiğnenmeden bütün olarak, bir miktar su ile aç karnına yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği ve geriyatrik popülasyon:
Başlangıç dozu günde 2 kez 60 mg diltiazemdir. Gerekli durumlarda, doz kademeli olarak artırılabilir ancak hastaların dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. 120 mg almakta olan hastalarda doz günde bir kez 240 mg'a artırılabilir.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar
DİLKOR SR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Diltiazeme veya DİLKOR SR'ın içerdiği yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Ventriküler pace-maker kullanılmayan hasta sinüs sendromu vakalarında,
- Ventriküler pacemaker kullanılmayan ikinci ya da üçüncü derece AV blok bulunan hastalarda,
- Ciddi hipotansiyonda (sistolik kan basıncı 90 mmHg altında olan hastalarda),
- Ciddi bradikardide (50 bpm altında).
- Pulmoner staz durumunda sol ventriküler yetmezliği,
- Akut miyokard infarktüsü ve pulmoner konjesyon bulunan hastalarda,
- Konjestif kalp yetmezliğinde,
- Ciddi aortik stenozda,
- İntravenöz formları kardiyojenik şokta, ventriküler taşikardi bulunan hastalarda, WPW sendromu veya kısa PR sendromu gibi ek ileti yolunun neden olduğu atriyal fibrilasyon veya atriyal flutteri bulunan hastalarda,
- Dantrolen infüzyonu ile birlikte kullanımında (Bkz. Bölüm 4.5),
- Ivabradin ile kombinasyonda (Bkz. Bölüm 4.5),
- Akut porfirisi bulunan hastalarda,
- Gebelikte, çocuk doğurma potansiyeli olanlarda ve emzirme döneminde

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 oral 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.

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 anesteziden önce, anestezi uzmanı devam eden diltiazem tedavisi hakkında bilgilendirilmelidir. Anesteziklerle ilişkili vasküler dilatasyon gibi kardiyak kontraktilite, ileti ve otomatisitenin depresyonu, kalsiyum kanal blokörleriyle artabilir.
- Diltiazem tedavisi depresyon dahil ani ruhsal durum değişiklikleriyle ilişkilendirilebilir. İlgili belirtilerin erken fark edilmesi, özellikle bunlara 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.
- Kan şekerinde muhtemel artışa bağlı latent veya manifest diabetes mellitusu olan hastalarda dikkatle izlenmesi gerekir.
- Diltiazem kullanımı, özellikle önceden mevcut bronşiyal hiperreaktivitesi olan hastalarda astımın ağırlaşması dahil bronkospazmı tetikleyebilir. Doz artışından sonra da vakalar bildirilmiştir. Diltiazem tedavisi sırasında hastalar solunum bozukluğu işaret ve belirtileri bakımından izlenmelidir.

Bu tıbbi ürün 18 mg şeker ve mısır nişastası SP mikrogranülleri içerir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi (örneğin glukoz –galaktoz malabsorsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kontrendike Olan Kombinasyonlar:

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 nabzı düşürme etkisi nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3)

Dikkat Gerektiren Kombinasyonlar:

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

Beta-blokörler
Ritim bozuklukları (belirgin bradikari, sinüs arresti), sino-atriyal ve atriyo-ventriküler ileti bozuklukları ve kalp yetmezliği (sinerjik etki) olasılığı.

Böyle bir kombinasyon özellikle tedavinin başlangıcında yakın klinik izleme ve EKG monitorizasyonu altında kullanılmalıdır.
Diltiazem beta-blokerlerle birlikte uygulandığında depresyon riskinde artış rapor edilmiştir.

Amiodaron, digoksin
Bradikardi riskinde artış: Özellikle yaşlı hastalarda ve yüksek dozlar kullanıldığında diltiazem ile birlikte kombinasyonlarına dikkat edilmelidir. Diğer kalsiyum antagonistleriyle kombine olarak diltiazem digoksinin plazma düzeylerinde hafif artışlara neden olabilir.

Antiaritmik ajanlar
Diltiazemin antiaritmik etkilerinden dolayı, diğer antiaritmik ajanlarla eş zamanlı kullanımı, aditif olarak artan kardiyak yan etki riski nedeniyle önerilmemektedir. Bu kombinasyon sadece yakın klinik izleme ve EKG monitorizasyonu altında kullanılmalıdır.

Nitrat türevleri
Diltiazem ve/veya diğer kalsiyum antagonistleri ile tedavi edilen bütün hastalarda nitrat türevleri, hipotansif etkiler ve aditif vazodilatör etkilerden dolayı kademeli olarak artan dozlarda reçete edilmelidir.

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.

Proteaz inhibitörleri (atazanavir, ritonavir):
Plazma diltiazem konsantrasyonlarında artış görülebilir.

Siklosporin
Dolaşımdaki siklosporin düzeylerinde artış görülebilir. Siklosporin dozunun azaltılması, renal fonksiyonların izlenmesi, dolaşımdaki siklosporin düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir, böylece kombine tedavi sırasında ve tedavi bırakıldıktan sonra doz ayarlanmalıdır.

Fenitoin
Diltiazem, fenitoin ile birlikte uygulandığında fenitoin plazma konsantrasyonunu artırabilir. Fenitoin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir.

X-Işını kontrast maddeleri
İntravenöz bolus olarak verilen iyonik X-ışını kontrast maddelerinin hipotansiyon

gibi kardiyovasküler etkileri diltiazem tedavisi gören hastalarda artabilir.

Diltiazemi X-ışını kontrast maddeleri ile birlikte alan hastalarda özellikle dikkatli olunması gerekir.

Karbamazepin
Dolaşımdaki karbamazepin düzeylerinde artış: Plazma karbamazepin düzeylerinin ölçülmesi ve gerekli ise dozun ayarlanması önerilmektedir.

Teofilin
Dolaşımdaki teofilin düzeyinde artış.

H_2 reseptör blokerleri (simetidin ve ranitidin)
Plazma Diltiazem konsantrasyonlarında artış. Diltiazem almakta olan hastalar, H_2 reseptör blokerleri ile tedaviye başladığında veya sonlandırıldığında dikkatle izlenmelidir. Günlük diltiazem dozunun ayarlanması gerekebilir.

Rifampisin
Rifampisinle başlangıç tedavisinden sonra diltiazem plazma düzeylerinde azalma riski: Hasta, rifampisin tedavisi başladığında veya sonlandırıldığında dikkatle izlenmelidir.

Lityum
Lityumla indüklenen nörotoksisite artış riski.

Antitrombotik ilaçlar
Bir farmakodinamik çalışmada, diltiazemin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulgunun klinik anlamı bilinmese de antitrombotik ilaçlarla birlikte kullanıldığında, antitrombotik etkinin artma ihtimali dikkate alınmalıdır.

Farmakokinetik Etkileşimlerden Dolayı Dikkate Alınması Gereken Kombinasyonlar:

CYP450 3A4
Diltiazem CYP3A4 ile metabolize olur. Daha güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte kullanımda diltiazemin plazma konsantrasyonunda orta derecede artış (2 kattan daha az) bildirilmiştir. Greyfurt suyu diltiazem maruziyetini artırabilir (1,2 kat). Greyfurt suyu tüketen hastalar diltiazemin artan advers etkileri için izlenmelidir. Etkileşimden şüpheleniliyorsa, greyfurt suyundan kaçınılmalıdır. Diltiazem ayrıca bir CYP3A4 izoformu inhibitörüdür.
Diğer CYP3A4 substratları ile birlikte kullanımı kombine edilen ilaçların her birinin plazma konsantrasyonunda artışa sebep olabilir. Diltiazem ile birlikte bir CYP3A4 indükleyicisinin kullanımı diltiazemin plazma konsantrasyonunun azalmasına neden olabilir.

Statinler
Diltiazem bir CYP3A4 inhibitörüdür ve bazı statinlerin EAA'larını önemli oranda artırdığı gösterilmiştir. CYP3A4 ile metabolize olan statinlere (atorvastatin, fluvastatin ve simvastatin gibi) bağlı miyopati ve rabdomiyoliz riski diltiazem ile eş zamanlı kullanımda artabilir. Statin dozunun ayarlanması gerekebilir (Ayrıca Bkz. ilgili statinin Kısa Ürün Bilgisi). Mümkünse, CYP3A4 ile metabolize olmayan bir statinin (örn.; pravastatin) diltiazem ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Aksi takdirde olası bir statin toksisitesine karşı belirti ve semptomlar için yakın izleme gereklidir.

Silostazol
Silostazol metabolizmasının inhibisyonu (CYP3A4). Diltiazem'in silostazol maruziyetini arttırdığı ve farmakolojik aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir.

Benzodiazepinler (midazolam, triazolam)
Diltiazem, midazolam ve triazolamın plazma konsantrasyonlarını önemli derecede artırır ve yarılanma ömürlerini uzatır. CYP3A4 yolağıyla metabolize olan kısa etkili benzodiazepinler, diltiazem kullanan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroidler (metilprednisolon)
Diltiazem, metilprednizolon seviyelerini artırabilir (CYP3A4 inhibisyonu ve olası P-glikoproteinin inhibisyonu yoluyla). Metilprednisolon tedavisine başlanırken hasta dikkatle izlenmelidir. Metilprednisolon dozunda ayarlama yapılması gerekebilir.

Dikkate Alınması Gereken Genel Bilgiler:
- Aditif etki potansiyelinden dolayı, kardiyak kontraktilite ve/veya iletiyi etkilediği bilinen diğer ajanlarla eş zamanlı diltiazem alan hastalarda tedbirli ve dikkatli titrasyon gereklidir.
- Barbitüratlar (fenobarbital, primidon): CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanım diltiazemin serum düzeylerini azaltabilir.
- 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 azalması ve bununla beraber görülen anesteziklere bağlı oluşan vasküler dilatasyon gibi etkiler, kalsiyum kanal blokörleriyle artış gösterebilir.
- Kalsiyum kanal blokörleri glukoz toleransını bozabilirler.
- Diltiazem ve alkol kombinasyonunun aditif vazodilatör etkisi olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlarda etkileşimlere ilişkin ek bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda yürütülmüş etkileşim çalışmalarına ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyel 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 bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle, DİLKOR SR'ın gebelik döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi
Diltiazem anne sütüne geçmektedir. Bu nedenle diltiazem alırken emzirme kontrendikedir. 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 makine kullanımı üzerindeki etkiler
Bildirilen advers etkilere bakıldığında, (örn: sersemlik, halsizlik), 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 DİLKOR SR'ın 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).

Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler istenmeyen olayın azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

	Çok yaygın	**Yaygın**	**Yaygın Olmayan**	**Seyrek**	**Bilinmiyor**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları					Trombositopeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları					Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar			Sinirlilik, uykusuzluk		Ruhsal durum değişiklikleri (depresyon dahil)
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı, sersemlik			Ekstrapiramidal sendrom
Kardiyak hastalıklar		Atrioventriküler blok (birinci, ikinci veya üçüncü derece olabilir; dal bloğu olabilir), palpitasyonlar	Bradikardi		Sinoatriyal blok, konjestif kalp yetmezliği, sinüs arrest, kardiyak arrest (asistoli)

Vasküler hastalıklar		Yüzde kızarma	Ortostatik hipotansiyon		Vaskülit (lökositoklastik vaskülit dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar					Bronkospazm (astım şiddetlenmesi dahil)
Gastrointestinal hastalıklar		Konstipasyon, dispepsi, gastrik ağrı, bulantı	Kusma, diyare	Ağız kuruluğu	Gingival hiperplazi
Hepato-biliyer hastalıklar			Karaciğer enzimlerinde artış (AST, ALT, LDH, ALP artışı)		Hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Eritem		Ürtiker	Fotosensitivite (güneşe maruz kalan deri bölgelerinde likenoid keratoz dahil), anjionörotik ödem, döküntü, eritema multiform (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
Üreme sistemi ve meme hastalıkları					Jinekomasti
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Periferal ödem	Halsizlik			

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

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

Akut doz aşımının klinik etkileri kolaps, akut böbrek yetmezliği, izoritmik disosiyasyonun eşlik ettiği veya etmediği sinüs bradikardisi, sinüs arresti, atriyoventriküler iletim bozuklukları ve kardiyak arreste neden olabilen ileri hipotansiyonu içerebilir.

Tedavi, hastane ortamında tedavi, gastrik lavajı ve/veya ozmotik diürezi içerir. İletim bozuklukları geçici kalp pili ile yönetilebilir.

Önerilen düzeltici tedaviler: atropin, vazopresörler, inotropik ajanlar, glukagon ve kalsiyum glukonat infüzyonu.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Kalsiyum kanal blokörleri, benzotiyazepin türevleri
ATC kodu: C08DB01

Diltiazem hidroklorür bir kalsiyum antagonistidir. Kalsiyumun yavaş kanaldan hücreye girişini kısıtlayarak bu yolla sarkoplazmik retikulumdaki depolardan kalsiyum salınmasını azaltır. Bu da, mevcut hücre içi kalsiyum miktarının azalmasıyla sonuçlanarak miyokard oksijen tüketimini azaltır. Anjina hastasında egzersiz kapasitesini artırır ve miyokard iskemisinin tüm göstergelerini iyileştirir.

Diltiazem büyük ve küçük koroner arterleri gevşeterek vazospastik (prinzmetals) anjina spazmını ve katekolaminlere verilen yanıtı rahatlatır ancak periferal vaskülatür üzerinde etkisi azdır. Bu nedenle, refleks taşikardi olasılığı hiç yoktur. Kalp debisinde artışla birlikte kalp hızında azalma, miyokardiyal perfüzyonu iyileştirir ve ventrikülün işini azaltır. Hayvan çalışmalarında diltiazem, miyokardı iskeminin etkilerine karşı korur ve reperfüzyon sırasında miyokard hücresine aşırı kalsiyum girişinin yol açtığı hasarı azaltır.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Emilim:
Diltiazem oral uygulamayı takiben gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamına yakını absorbe olur, ancak karaciğerde yüksek oranda ilk-geçiş metabolizmasına maruz kalır. İlk-geçiş eliminasyonundan sonra biyoyararlanım yaklaşık %40 civarındadır. Pik plazma konsantrasyonuna 4-8 saat içerisinde ulaşır.

Dağılım:
Diltiazem %80 - %85 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Diltiazemin dağılım hacmi yaklaşık 305 L'dir. İn vitro çalışmalar, alfa1-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 doz arttırılsa bile görünür dağılım hacmi değişmemiştir (360 -

391 L).

Diltiazem lipofilik olduğundan, serebrospinal sıvıda (tavşan çalışmaları) ve anne sütünde görülür.

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, desasetil diltiazem, desasetil-N-monodesmetil diltiazem, desasetil-O-desmetil diltiazem ve desasetil-N, O- desmetil diltiazem metabolitlerine rastlanmıştır. Metabolitlerinden biri olan, desasetil diltiazemin ana bileşiğin %25-50'si kadar aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.

Tek doz intravenöz diltiazem uygulamasını takiben, oral uygulamadan sonra plazmada bulunan iki ana metabolit olan N-monodesmetil diltiazem ve desasetil diltiazemin 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 – 21,0 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.

Oral uygulamayı takiben idrarda %2 - 4 değişmemiş diltiazem bulunur. Hepatik mikrozomal enzimleri indükleyen ya da inhibe eden ilaçlar diltiazem'in atılımını değiştirebilir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Doz ile plazma konsantrasyonu arasında doğrusal bir ilişki vardır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Şeker ve mısır nişastası
SP mikrogranülleri
Polivinil Pirolidon (Povidon) eksipiyanı
Etil selüloz
Talk
Aquacoat ECD 30
Dibutil subasetat
Mikropellet kapsül boyar maddesi olarak;
titanyum dioksit, eritrosin, parlak mavi içerir.

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
15°-30°C arasında oda sıcaklığında, ışıktan uzakta, çocukların erişemeyecekleri yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
DİLKOR SR, mor opak/Renksiz TR No:2 sert jelatin kapsüller şeklindedir ve 30 mikropellet kapsüllük blister ambalajiarda kullanıma sunulmaktadır.

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
ULKAR KİMYA SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.
Barbaros Bulvarı 76-78
80690 Beşiktaş / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI
182/ 59

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 28.05.1997
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ