

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA DEL PRODUCTO " TILDIEM "(R)

90 mg Comprimidos

1) Fórmula Cualicuantitativa :

Cada Comprimido Contiene :

Diltiazem Clorhidrato	90 mg
Lactosa Monohidrato	72 mg
Almidón de maíz	80 mg
Talco	6 mg
Estearato de magnesio	2 mg

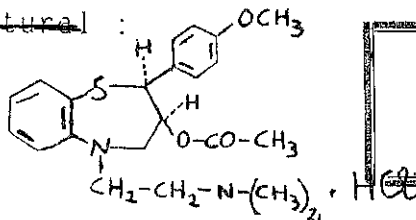
Instituto de Salud Pública
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

2) Principio Activo :

a) Nombre Genérico : CLORHIDRATO DE DILTIAZEM

b) Nombre Químico : Cis (+) -3-Acetoxy-5-(2-dietilaminoetil)-
2,3-dihidro -2- (4-metoxifenil)- 1,5
benzotiazepin - 4 (5H) - ona Clorhidrato.

~~c) Fórmula estructural :~~



FOLLETO PARA INFORMACION
MEDICA EXCLUSIVAMENTE NO
INCLUIRLO EN EL ENVASE DE
VENTA AL PUBLICO -

~~d) Fórmula Global : $C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$~~

~~e) Peso Molecular : 451,02~~

~~f) Descripción : Polvo cristalino, de color blanco con un
sabor amargo.~~

~~g) Solubilidad : Soluble en agua, metanol y cloroformo.
Insoluble en benceno.~~

~~h) Rotación Optica : $\alpha_D^{20} = +115^\circ$
(1% en agua)~~

~~i) Punto de fusión : 210 - 213° C con descomposición.~~

~~j) Porcentaje de
humedad : Menor a 0,3%~~

~~k) Metales Pesados : Menor a 20 ppm~~

~~l) Residuo por Ignición : Menor a 0,030%~~

m) Productos de Degradación : Menor al 1% (TLC)

n) Identificación del Principio Activo

i) Espectrofotometría al Ultravioleta

Prepare en HCl 0,1N una concentración de la muestra equivalente a 10 microgramos/ml y una concentración standard en las mismas condiciones. Lea al U.V. y observe máximos a 237 y 212 nm y un mínimo a 220 nm. Coincide el espectro del standard con la muestra

($E_{1\%}^{1cm} = 486$) , Blanco : HCl, 0,1N en ambos casos.

ii) Espectrofotometría al Infrarojo

Coincide el espectro IR de la muestra con el standard preparado en las mismas condiciones, leyendo el espectro entre 600 cm^{-1} y 4.000 cm^{-1} .

o) Identificación de los Productos de Degradación

Cromatografía en Placa de Sílica Gel CF 254 (TLC)

Solvente de Arrastre :

Cloroformo : Acetona : Dietilamina
88 10 2

Solución Standard Concentrada = 1 mg/ml (en metanol)

Solución Standard Diluida 0,1 mg/ml y 1 mg/ml
(en metanol)

Concentración de la muestra 1 mg/ml (en metanol)

Procedimiento

Cromatografía 1,0 , 2,0 y 3,0 mcl del standard diluido y 10 μ l del standard concentrado.

Revelado : Detección con luz U.V. a 254 nm

Resultados

Qualquier mancha de un Rf diferente al del standard no debe ser mayor ni en tamaño ni coloración a la obtenida con la solución standard diluida, equivalente al 1%.

p) Valoración del Principio Activo

Pese exactamente alrededor de 200 mg de Diltiazem Clorhidrato, transfiera a un vaso de precipitado, disuelva con 80 ml de ácido acético glacial anhidro y agréguele 5 ml de solución de acetato de mercurio al 6% en ácido acético. Titule con Ácido Perclórico 0,1N, determinado potenciométricamente el punto final. Efectuar un blanco de reactivos.

Cálculos

$$\% \text{ Diltiazem Clorhidrato} = \frac{(V - V^1) \times N \times 222,495 \times 100}{P_m}$$

donde :

V^1 : Volumen de HCl 0,1N Gastado por el blanco
 V : Volumen de HCl 0,1N gastados por la muestra
 N : Normalidad del ácido perclórico
 P_m : Peso de la muestra en mg

Límites : No debe contener menos de 98 ni más de 102% de Diltiazem Clorhidrato calculado sobre base seca.

3) Clasificación Farmacológica : Antagonista de Calcio, Hipotensor, Antiarrítmico.

4) Farmacología :

FOLLETO PARA INFORMACION
MEDICA EXCLUSIVAMENTE NO
INCLUIRLO EN EL ENVASE DE
VENTA AL PUBLICO -

Los estudios farmacológicos realizados han demostrado que el Diltiazem, nuevo derivado 1,5 benzotiazepínico es un potente vasodilatador coronario. Cuando se administra por vía intravenosa el fármaco aumenta significativamente y el riego y salida del seno coronario y la entrada fásica (sistólica y diastólica) coronaria en el perro anestesiado. La tensión de oxígeno vena coronaria se incrementa con el aumento de la salida del seno coronario, por lo que la diferencia del oxígeno venoso y arterial disminuye. El gasto cardíaco aumenta ligeramente, mientras que el consumo de oxígeno miocárdico y el trabajo cardíaco se reducen ligeramente.

El Diltiazem presenta acciones hipotensoras y cronótropas negativas débiles en el perro intervenido con cirugía a torax abierto. En la preparación cardiopulmonar del perro también se observa una ligera disminución de la fuerza contractil del miocardio. Diltiazem no intensifica la acción dilatadora coronaria de la adenosina.

Cuando se administra Diltiazem marcado por vía oral a ratones, se absorbe fácil y rápidamente en la mucosa intestinal

y la radioactividad alcanza sus niveles máximos al cabo de 20 minutos en diversos órganos. Los ratones metabolizan rápidamente el Diltiazem. En las heces y orina de las ratas, se recupera más de un 90% de la radioactividad de Diltiazem marcado en el espacio de 72 horas. Solo se recupera un 0,1% del fármaco inalterado en la orina y en la bilis recogida en 24 horas.

Mecanismo de Acción

Diltiazem disminuye el aporte de calcio a las miofibrillas, provoca un efecto relajante sobre las paredes coronarias, aumenta el débito coronario y en consecuencia el aporte de oxígeno al miocardio.

Disminuye la liberación de calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico. Estos mecanismos producen una reducción del calcio ionizado intracelular disponible. Aumenta el débito cardíaco sin producir robo coronario y aumenta por lo tanto el aporte de oxígeno del miocardio.

Produce igualmente una relajación de las arterias periféricas disminuyendo así la post-carga y provoca por otra parte una bradicardia moderada.

Farmacocinética Humana

En el hombre Diltiazem presenta una absorción intestinal rápida. Aparece en la sangre a los 30 minutos. Los peaks de concentración plasmática se alcanzan entre las 3 a 4 horas. La vida media plasmática varía de 6 a 10 horas. Se une a proteínas entre 80 a 85%. Se metaboliza en el hígado, siendo su principal metabolito el desacetil Diltiazem. En la orina se encuentra sin cambios en un porcentaje del 0,2 al 4%. Los niveles plasmáticos terapéuticos están en el rango de 100 a 200 ng/ml.

Indicaciones Clínicas

Angina de esfuerzo. Angina de Prinzmetal. Arritmias Supraventriculares. ~~Antihipertensivo.~~

ELLEJO PARA INFORMACION
MEDICA EXCLUSIVAMENTE NO
INCLUIRLO EN EL ENVASE DE
VENTA AL PUBLICO -

Contraindicaciones

No administrar en caso de insuficiencia cardíaca descompensada
No debe administrarse a pacientes con antecedentes previos de hipersensibilidad al principio activo.
No debe administrarse durante el embarazo y lactancia, o en caso de insuficiencia renal o hepática grave, en caso de bloques A-V de 2º o 3º grado o en pacientes con hipotensión.

Interacciones + Diazepam

Puede observarse un descenso de las concentraciones plasmáticas de Diltiazem por interferencia en su absorción.

La administración de un Beta bloqueador en razón de sus efectos bradicardizantes pueden interferir en la terapia con Diltiazem.

Precauciones - Advertencias

Debe ser administrado con precaución a pacientes con alteraciones en la función renal o hepática.

Si se observan signos de hipotensión ortostática y bradicardia debe reducir la dosis.

Reacciones Adversas

En casos aislados y generalmente por hipersensibilidad individual o en pacientes hipotensos puede observarse vértigo y sensación de debilidad que desaparecen al reducir la dosis. En algunos casos, pueden aparecer cefaleas, sensación de calor en la cara y ligeros signos de intolerancia gástrica. En raras ocasiones se ha observado un aumento transitorio de las transaminasas que cede espontáneamente sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

Sobredosis - Tratamiento

La administración de dosis altas puede producir un alargamiento del espacio PR en el electrocardiograma, parálisis de la función sinusal e hipotensión.

Tratamiento : Lavado gástrico y conducir al paciente a una Unidad Coronaria y administrar por perfusión gluconato de Calcio.

Vía de Administración - Posología

Vía Oral

Dosis : Según prescripción médica

En general la dosis se individualiza de acuerdo a la patología vascular del paciente.

En general como dosis de mantención se prescribe 1 a 2 comprimidos de 60 mg al día repartidos en 2 dosis o en forma alternativa 1 comprimido de 90 mg 1 vez al día.

Presentación

Venta : Blister pack impreso con 10 - 20 - 30 - 40 y 60 comprimidos de 90 mg, incluido en estuche de cartulina impreso.

Clínico : Caja de cartulina con etiqueta impresa con 500 y 1.000 comprimidos de 90 mg, en blister pack impreso.

Muestra Médica : Blister pack impreso con 4, 5, 6 y 8 comprimidos de 90 mg, incluido en estuche de cartulina.

Instituto de Salud Pública
Departamento de Control Nacional
Sección Registro de Especialidades Farmacéuticas

FOLLETO PARA INFORMACION
MEDICA EXCLUSIVAMENTE NO
INCLUIRLO EN EL ENVASE DE
VENTA AL PUBLICO -