

# LABORATORIO CHILE S.A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87 D - SANTIAGO - CHILE  
DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"  
TELEX 340324 LABCHI CK

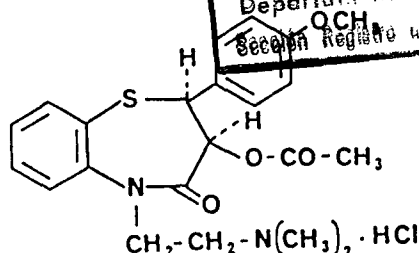
Res. 3537 - 48-04-68

## MONOGRAFIA CLINICA Y FARMACOLOGICA (para Información Médica)

NOMBRE : DILTIAZEM HCl

Forma farmacéutica : Diltiazem HCl 60 mg comprimidos

### FORMULAS



$C_{22}H_{26}N_2O_4 \cdot HCl$

PM = 414,52

DESCRIPCION : Polvo cristalino blanco, inodoro, sabor amargo; soluble en agua y alcohol, ligeramente soluble en etanol y prácticamente insoluble en benceno.

Temp. de fusión : 210°-215°C (descompos.)

### CLASIFICACION FARMACOLOGICA Y TERAPEUTICA

Agente bloqueador del flujo de iones calcio (antagonista del calcio).  
EXCLUSIVAMENTE PARA EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

### FARMACOLOGIA CLINICA

- Mecanismo de acción : Aunque el mecanismo de acción de Diltiazem no se conoce completamente, se cree que actuaría de acuerdo a los siguientes antecedentes :
- Angina Pectoris, debido a un espasmo de la arteria coronaria. Diltiazem es un potente vasodilatador de las arterias coronarias del epicardio y subendocardio. Experimentalmente se demuestra que el espasmo coronario inducido por Ergonovina es bloqueado por Diltiazem.
- Angina de esfuerzo : Diltiazem produce un aumento de tolerancia al ejercicio, posiblemente debido a su propiedad para disminuir la demanda de oxígeno por el miocardio. Este efecto se logra por una disminución en la frecuencia cardíaca y presión sanguínea sistémica, por sobrecarga del trabajo máximo o submáximo.

En modelos experimentales, Diltiazem interfiere en la depolarización de la corriente en el tejido excitable. Produce desacopla-

# LABORATORIO CHILE S.A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87 D - SANTIAGO - CHILE  
DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"  
TELEX 340324 LABCHICK

Res. 3537 - 18-04-68

hoja 2.-

## FARMACOLOGIA CLINICA

### - Mecanismo de acción (continúa) :

miento del fenómeno de excitación, contracción de varios tejidos del miocardio, sin cambio en la configuración del potencial de acción. Diltiazem produce relajación del músculo liso coronario vascular y dilatación de las arterias coronarias largas y cortas, en concentraciones del principio activo que producen muy poco o nada de efecto inotrópico negativo.

- Efectos hemodinámicos y electrofisiológicos : Como otros antagonistas de calcio, Diltiazem disminuye la conducción sinoauricular y auriculoventricular en tejidos aislados y tiene un efecto inotrópico negativo en preparaciones "in vitro". En el animal se puede demostrar una prolongación del intervalo AH con dosis superiores.

En el hombre, Diltiazem previene el espasmo arterial coronario producido por la Ergonovina y disminuye la resistencia vascular periférica, causando una pequeña caída en la presión sanguínea. En pacientes isquémicos reduce el producto frecuencia cardíaca-presión a un trabajo cardíaco determinado. Datos de estudios realizados en pacientes con frecuencia ventricular normal, no han revelado evidencia de un efecto inotrópico negativo. No son afectados parámetros tales como : flujo cardíaco, fracción eyectada y presión ventricular diastólica izquierda.

Existen pocos antecedentes de la interacción de Diltiazem con fármacos betabloqueadores.

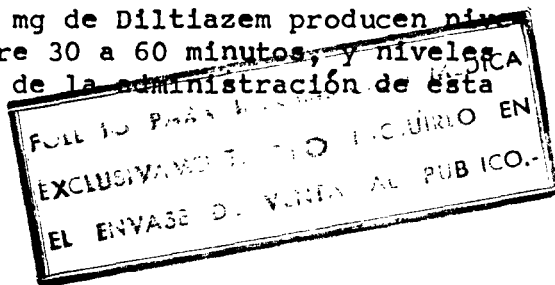
La frecuencia cardíaca en estado de reposo no cambia, o bien, se reduce muy poco con Diltiazem.

Diltiazem por vía intravenosa, en dosis de 20 mg prolonga el tiempo de conducción AH, el nodo funcional A.V. y los períodos refractarios efectivos, aproximadamente en un 20 %. En estudio realizado con una dosis simple oral de 300 mg de Diltiazem en seis voluntarios normales, el promedio de prolongación máxima del espacio P.R., fue de 14 %, sin ninguna posibilidad de llegar a ser superior a un bloqueo A.V. de primer grado. En pacientes con enfermedad sinusal, Diltiazem prolonga significativamente la longitud del ciclo sinusal, hasta 50 % en algunos casos.

La administración clínica de Diltiazem en dosis superiores a 240 mg/día, produce pequeños aumentos en el intervalo P.R., pero generalmente no causa prolongaciones anormales. Sin embargo, hay tres casos de bloqueo A.V., de segundo grado, con un caso de bloqueo A.V. de tercer grado, en un grupo de 959 pacientes tratados crónicamente.

## FARMACOCINETICA

- Absorción : Dosis orales simples de 30 a 120 mg de Diltiazem producen niveles detectables en el plasma entre 30 a 60 minutos, y niveles sanguíneos máximos, entre 2 a 3 horas después de la administración de esta droga.



# LABORATORIO CHILE S.A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87 D - SANTIAGO - CHILE  
DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"  
TELEX 340324 LABCHI CK

Res. 3537-18-04-88

hoja 3.-

- Distribución y Metabolismo : Diltiazem se metaboliza en su mayor parte en el hígado; alrededor de 2 a 4 % aparece como droga libre en la orina. En estudios realizados "in vitro", se demuestra que Diltiazem se une entre un 70 % a 80 % a las proteínas del plasma. Estudios de unión competitiva demuestran que la unión de Diltiazem a las proteínas no es alterada por la presencia en concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, propranolol, fenilbutazona, ácido acetil salicílico, indometacina, warfarina, fenitoína y tolbutamida.
- Eliminación : La vida media de eliminación después de una dosis oral simple es aproximadamente 3,5 horas. Diltiazem desacetilado está también presente en el plasma en concentraciones de un 10 a 20 %, y su actividad vasodilatadora de las coronarias, corresponde entre un 25 a 50 % con respecto a Diltiazem. Los niveles terapéuticos de Diltiazem están en el rango de 50 a 200 mg/ml. No hay información de la excreción o metabolismo de Diltiazem en presencia de daño hepático o renal.

## INDICACIONES Y USO

- Angina Pectoris debido a espasmo coronario. Diltiazem está indicado en el tratamiento de la angina pectoris debida a espasmo de la arteria coronaria. Diltiazem ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del espasmo espontáneo de la arteria coronaria, presentándose como variante de la angina de Prinzmetal.
  - Angina crónica estable (angina clásica asociada al esfuerzo).- Diltiazem está indicado en el manejo de la angina crónica estable en pacientes que no pueden tolerar la terapia con beta-bloqueadores y/o nitratos, o que se mantienen sintomáticos a pesar de tomar dosis adecuada de estos agentes. Asimismo, ha sido efectivo en ensayos controlados a corto plazo, en la frecuencia de reducción de los ataques anginosos y aumento de la tolerancia al ejercicio, pero la confirmación de su efectividad a largo plazo es incompleta.
- No hay estudios controlados de la efectividad del uso concurrente de Diltiazem y beta-bloqueadores o de la seguridad de su combinación en pacientes con función ventricular dañada o anomalías en la conducción.

CONTRAINDICACIONES : Diltiazem está contraindicado en : 1) pacientes con enfermedad sinusal, excepto si hay presencia de un marcapaso ventricular que esté funcionando; 2) pacientes con bloqueo A.V. de segundo o tercer grado; y 3) pacientes con hipotensión (sistólica menor de 90 mm de Hg).

## ADVERTENCIAS

- 1.- Conducción cardíaca : Diltiazem prolonga el período refractario del nodo A.V., sin alargar en forma significativa el tiempo de recuperación del nódulo sinusal, excepto en pacientes con enfermedad sinusal.

FOLETO PARA INFORMACIÓN  
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN  
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO.

IV.-

# LABORATORIO CHILE S.A. *Res. 3537-18-04-88*

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87 D - SANTIAGO - CHILE  
DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"  
TELEX 340324 LABCHICK

hoja 4.-

## ADVERTENCIAS

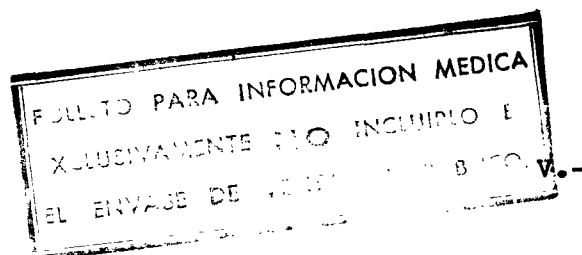
- 1.- Conducción cardíaca (continúa) : Este efecto puede provocar raramente la disminución anormal de la frecuencia cardíaca (particularmente en pacientes con enfermedad sinusal), o bloqueo A.V. de segundo o tercer grado. El uso concomitante de Diltiazem con betabloqueadores o digitálicos puede producir un efecto de suma en la conducción cardíaca.
- 2.- Insuficiencia cardíaca congestiva : Aunque Diltiazem tiene un efecto inótrofo negativo en preparaciones in vitro, los estudios hemodinámicos en humanos con función ventricular normal no demuestran una reducción del índice cardíaco, ni efectos negativos consistentes en la contractibilidad. Experiencias en el uso de Diltiazem solo o combinado con betabloqueadores en pacientes con función ventricular alterada son muy limitadas. Deben adoptarse precauciones cuando se usa esta droga en tales pacientes.
- 3.- Hipotensión : La disminución de la presión sanguínea asociada a la terapia con Diltiazem, puede ocasionalmente producir una hipotensión sintomática.
- 4.- Daño hepático agudo : Hay descrito un solo caso de un paciente que recibió 120 mg de Diltiazem (2 veces al día), con un significativo aumento de las transaminasas (SGOT = 4500 y SGPT = 2300), acompañada de hiperbilirrubinemia (3 mg %), produciéndose esto después de cuatro días de tratamiento. Las alteraciones enzimáticas llegaron a sus valores normales una semana después de la cesación del tratamiento. En el paciente no hubo evidencia de hepatitis viral y no recibió ninguna otra droga sino solamente isosorbide dinitrato.

Ningún otro daño hepático semejante ha sido comunicado a través de las experiencias clínicas, pero los ensayos clínicos en el mercado europeo han informado casos confirmados de daño hepatocelular. Sin embargo, se debe señalar que han sucedido aumentos de las transaminasas en pacientes sin Diltiazem, de modo que la relación entre Diltiazem y el daño hepático no está completamente claro.

## PRECAUCIONES

- Generales.- Diltiazem se metaboliza extensamente en el hígado y es excretado por los riñones y a través de la bilis. Como es una droga recién introducida en el mercado, si se administra por períodos prolongados deben realizarse controles de laboratorio a intervalos regulares. La droga debe usarse con precaución en pacientes con función hepática o renal alterada. En estudios subagudos y crónicos realizados en perros y ratas, diseñados para producir toxicidad, altas dosis de Diltiazem fueron asociadas con daño hepático.

En estudios hepáticos especiales subagudos en ratas, con dosis orales de 125 mg/kg y dosis superiores, se observaron cambios histológicos en el hígado, los cuales fueron reversibles cuando la droga fue discontinuada.



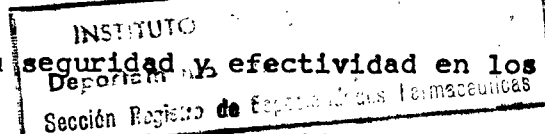
# LABORATORIO CHILE S.A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87 D - SANTIAGO - CHILE  
DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"  
TELEX 340324 LABCHICK

hoja 5.-

## PRECAUCIONES (continúa)

- Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad : Un estudio de 24 meses en ratas y un estudio de 21 meses en lauchas, no evidenciaron carcinogenicidad. Tampoco hay respuestas mutagénicas en ensayos bacterianos realizados in vitro. No se observó ningún efecto intrínseco sobre la fertilidad en ratas.
- Embarazo : Categoría C.- Los estudios de reproducción fueron realizados en ratones, ratas y conejos. La administración de dosis que son 5 a 10 veces mayores (mg/kg) que las dosis terapéuticas recomendadas, producen letalidad fetal y embriológica. Estas dosis, en algunos ensayos, han sido reportados por producir anomalías esqueléticas. En estudios perinatales y postnatales se ha producido una reducción tanto en los pesos de las crías como en el tiempo de sobrevivencia. Ha existido una incidencia aumentada de nacimientos no viables con dosis 20 veces mayores o superiores a las aplicadas en humanos.  
No hay estudios controlados en la mujer embarazada, por lo tanto, se puede administrar Diltiazem sólo si los beneficios superan a los riesgos del feto.
- Lactancia : No se tiene antecedentes si Diltiazem se excreta por la leche humana. Por lo tanto, se debe tener precaución si se administra a la mujer que está amamantando.
- Uso pediátrico : No se ha establecido su seguridad y efectividad en los niños.



REACCIONES ADVERSAS : Las reacciones adversas serias han sido raras, pero es importante señalar que los pacientes con función ventricular alterada y anomalías en la conducción cardíaca, han sido excluidos. Las experiencias con la asociación de betabloqueadores son bastante limitadas.

Los efectos más comunes, así como su frecuencia de incidencia, son : náuseas (2,7 %); edema (2,4 %); arritmia (2,0 %); cefaleas (2,0 %); erupción cutánea (1,8 %) y fatiga (1,1 %).

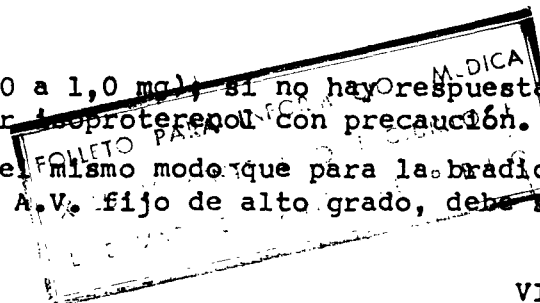
También se han registrado otras reacciones adversas, aunque en forma muy aislada (< 1 %), que corresponden a las siguientes :

- Cardiovasculares : bochorno, insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia, hipotensión, síncope y palpitaciones.
- Sist. nervioso central : somnolencia, mareos, excitación, depresión, debilidad, insomnios, confusión, alucinaciones.
- Gastrointestinales : vómitos, diarreas, constipación, indigestión, pirosis.
- Dermatológicas : prurito, Petequias y/o urticaria.

SOBREDOSIS : En el manejo de una sobredosis de mantenimiento se deben emplear las medidas adecuadas, además de lavado gástrico, para eliminar el fármaco no absorbido.

- Tratamiento según sintomatología.-

- Bradicardia : Administrar atropina (0,60 a 1,0 mg); si no hay respuesta al bloqueo vagal, administrar isoproterenol con precaución.
- Bloqueo A.V. de alto grado : Tratarlo del mismo modo que para la bradicardia. Un bloqueo A.V. fijo de alto grado, debe ser tratado con un marcapaso cardíaco.



VI.-

# LABORATORIO CHILE S.A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87 D - SANTIAGO - CHILE  
DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"  
TELEX 340324 LABCHICK

3537  
Res. V 18.04-88

hoja 6.-

## SOBREDOSIS (continúa)

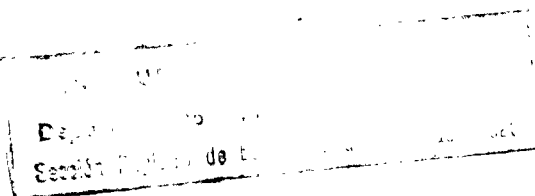
- Insuficiencia cardíaca : Administrar agentes inotrópicos (isoproterenol, dopamina o dobutamina) y diuréticos.
- Hipotensión : Vasopresores (por ej. : dopamina o levarterenol bitartrato).

## POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION : Por lo general, en :

- Angina pectoris por ejercicio, debido a una enfermedad arterial coronaria arterioesclerótica, o Angina pectoris por reposo, debido a un espasmo arterial coronario, la dosis debe ser ajustada de acuerdo a las necesidades del paciente. Empezar con 60 mg tres veces al día, antes de las comidas y al acostarse. La dosis debe aumentarse gradualmente hasta 240 mg (en dosis divididas 3 a 4 veces al día), con intervalos de 1 a 2 días, hasta que se obtenga una respuesta óptima.

La seguridad y efectividad de las dosis que superan los 240 mg/día, están siendo investigadas. No hay datos disponibles respecto a las dosificaciones en pacientes con daño renal o hepático.

## PRESENTACION : Comprimidos de 60 mg de Diltiazem.



## BIBLIOGRAFIA

- PDR 41, 1987
- DRUG INFORMATION 87 (American Hosp. Formulary Service)
- DRUG, facts and comparisons, 1987
- Dictionnair VIDAL, 1986
- DRUGS OF TODAY, vol. 10 Nº 4, 1974
- DRUGS, vol. 29, Nº 5, 1985

RSD/  
Nov. 13, 1987.-

