



Acalix

Diltiazem

Vía oral

Comprimidos 60 y 120 mg

Fórmulas

Acalix 60 Comprimidos: Cada comprimido contiene Diltiazem clorhidrato 60 mg. Excipientes: Ácido silícico coloidal; Ácido esteárico; Aceite de ricino hidrogenado; Lactosa anhidra; Estearato de magnesio.

Acalix 120 Comprimidos: Cada comprimido contiene Diltiazem clorhidrato 120 mg. Excipientes: Ácido silícico coloidal; Ácido esteárico; Aceite de ricino hidrogenado; Lactosa anhidra; Estearato de magnesio.

Acción terapéutica

Vasodilatador coronario y vasodilatador sistémico.

Clase ATC: C08DB01

Indicaciones

Indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial, de la angina de pecho estable crónica y de la angina de pecho causada por espasmo coronario. En la hipertensión arterial se puede usar solo o asociado con otras medicaciones antihipertensivas.

Acción farmacológica

Mecanismo de acción:

El Diltiazem es un antagonista de los canales del calcio. La acción farmacológica del Diltiazem es la de inhibir el flujo de calcio extracelular a través de los canales lentos de calcio de las membranas de las células miocárdicas y de las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, reduciendo la concentración de calcio intracelular, sin modificar la concentración de éste a nivel sérico. Al inhibir este ingreso de calcio, Diltiazem inhibe los procesos de contractilidad del corazón y del sistema vascular periférico, dilatando las arterias coronarias principales y arterias sistémicas. Diltiazem posee también, cierto efecto inhibidor sobre el sistema de conducción cardíaco; como consecuencia de esto, pueden observarse frecuentemente bradicardia, prolongación del intervalo PR y bloqueo AV de primer grado, y raramente puede ocasionar un bloqueo de segundo o tercer grado. No se han observado cambios en los tiempos de conducción intrauricular e intraventricular. El efecto antianginoso del Diltiazem es producido, fundamentalmente, a la mejora en el aporte de oxígeno al miocardio (por el efecto vasodilatador de las arterias coronarias) y en menor medida a la disminución de la demanda de oxígeno del miocardio (por la disminución de la frecuencia y de la contractilidad cardíaca, y por consiguiente, del gasto cardíaco). El efecto antihipertensivo del Diltiazem se produce principalmente por la relajación del músculo liso vascular y la disminución consecuente de la resistencia vascular periférica, sin producir, generalmente, taquicardia refleja. La magnitud de su efecto antihipertensivo es directamente proporcional al grado de hipertensión previa.

Farmacocinética:

Aproximadamente, el 90% de la dosis oral de Diltiazem se absorbe en el tracto gastrointestinal. El metabolismo del primer paso hepático es tal que la biodisponibilidad absoluta es de un 40% si se la compara cuando se administra por vía endovenosa. La cinética de Diltiazem es lineal hasta 60 mg administrado en dosis única. Esta linealidad dosis/concentración se pierde a partir de dosis por encima de 60 mg. Una dosis de 120 mg produce concentraciones plasmáticas 3 veces superiores a la dosis de 60 mg. Diltiazem su une a las proteínas del plasma en un 70-80%, y está unido o es alterada por las concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, ácido salicílico, propanolol o warfarina. Al ser el Diltiazem lipofílico, tiene un elevado volumen de distribución. El Diltiazem tiene una alta metabolización a nivel hepático; el metabolito principal es el N-monodesmetil Diltiazem, seguido del desacetil Diltiazem (10-25%). La actividad farmacológica de ambos metabolitos es del 20% y del 25-50% del Diltiazem respectivamente. Dada la fuerte metabolización hepática del Diltiazem, es de esperar que dicha metabolización esté alterada

en pacientes con disfunción grave hepática. Ambos metabolitos se convierten conjugados, generalmente en glucurónidos o sulfatos. Diltiazem se elimina principalmente en forma de sus metabolitos (alrededor del 25%) y en forma no metabolizada (cerca del 2 al 4%) por la orina, mientras que el 60% lo hace por las heces. La vida media de eliminación es de 3,5 a 4,5 horas. Diltiazem se excreta por leche materna.

Posología y forma de administración

Angina de pecho: Es necesario ajustar la dosis por titulación a los requerimientos individuales del paciente. La dosis inicial es de 120 a 180 mg por día. Se sugiere comenzar con un comprimido de 60 mg cada 8 horas, incrementando la dosis paulatinamente hasta obtener el efecto terapéutico deseado. El efecto antianginoso máximo se puede observar entre los 7 y 14 días de iniciado el tratamiento. De ser necesario, se podrán utilizar otros agentes antianginoso en forma concomitante, como nitroglicerina por vía sublingual y nitratos de acción corta o prolongada. Aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis diaria habitual varía entre 180 y 360 mg divididos en tres tomas iguales, es decir, 60 a 120 mg cada 8 horas.

Hipertensión arterial: Es necesario ajustar la dosis por titulación a los requerimientos individuales del paciente. Se sugiere comenzar con una dosis de 1 comprimido de 60 mg cada 8 horas, e incrementar la dosis paulatinamente hasta obtener el efecto terapéutico deseado. El efecto antihipertensivo máximo se observa a los 7 a 14 días de tratamiento continuo. De ser necesario, se pueden asociar otros fármacos antihipertensivos, teniendo en cuenta la posible potenciación de efectos con respecto a los beta-bloqueantes. Aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis diaria habitual varía entre 180 y 360 mg divididos en tres tomas iguales, es decir, 60 a 120 mg cada 8 horas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al Diltiazem o a alguno de los componentes del producto. Pacientes con síndrome del nodo enfermo, excepto en presencia de un marcapasos ventricular en funcionamiento. Pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, excepto en presencia de un marcapasos ventricular en funcionamiento. Hipotensión arterial (presión sistólica < 90 mmHg). Infarto agudo de miocardio y congestión pulmonar documentada mediante rayos X en la admisión.

Precauciones y advertencias

Acalix prolonga los períodos refractarios del nódulo auriculoventricular sin prolongar significativamente el tiempo de recuperación del nódulo sinusal, excepto en pacientes con síndrome del nodo enfermo. Este efecto puede producir, en raras ocasiones, frecuencias cardíacas anormalmente bajas (particularmente en pacientes con síndrome del nodo enfermo) o bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado (menos del 0,5 %). El uso concomitante de Diltiazem y beta-bloqueantes o digitálicos puede ocasionar efectos aditivos sobre la conducción cardíaca.

Aunque Diltiazem desarrolla un efecto inotrópico negativo en los preparados de tejido animal aislado, los estudios hemodinámicos en seres humanos con función ventricular normal no mostraron una reducción del índice cardíaco ni efectos negativos consistentes sobre la contractilidad (dp/dt). La experiencia con la asociación de Diltiazem y beta-bloqueantes en pacientes con deterioro de la función ventricular es muy limitada. Se recomienda actuar con precaución al emplear esta asociación.

La disminución de la presión arterial que produce el tratamiento con Diltiazem ocasionalmente puede provocar hipotensión sintomática.

En los ensayos clínicos se observaron elevaciones leves de las transaminasas con y sin elevación concomitante de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina. Tales elevaciones fueron, por lo general, transitorias y con frecuencia se resolvieron aun continuando el tratamiento con Diltiazem. En raros casos se observaron elevaciones significativas de enzimas tales como la fosfatasa alcalina, LDH, TGO, TGP y otros fenómenos consistentes con lesión hepática aguda. Estas reacciones mostraron tendencia a ocurrir en forma temprana (1 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento) y fueron reversibles al discontinuar el tratamiento con la droga. La relación con el Diltiazem es incierta en algunos casos, pero probable en otros.

Acalix se metaboliza extensamente en el hígado y es excretado por los riñones y en la bilis. Como ocurre con otras drogas administradas durante períodos prolongados, es recomendable monitorear los parámetros de laboratorio de las funciones hepática y renal a intervalos regulares. Debe administrarse con precaución en pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática. En estudios de toxicidad subaguda y crónica llevados a cabo en perros y ratas, las dosis altas de Diltiazem se asociaron con daño hepático.

Las reacciones dermatológicas (ver Reacciones adversas) pueden ser transitorias y desaparecer a pesar del uso continuado de **Acalix**. Sin embargo, también se informaron con poca frecuencia erupciones cutáneas progresivas. Si la reacción dermatológica persistiera debe interrumpirse la administración de la droga. Embarazo: No existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no está recomendado el uso de **Acalix** durante el embarazo. **Acalix** sólo se podría usar en mujeres embarazadas, si el médico considera que los posibles beneficios para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto. Lactancia: El Diltiazem pasa a la leche humana y existen datos que sugieren que las concentraciones en la leche materna pueden aproximarse a los niveles plasmáticos. Por lo tanto, **Acalix** no debe ser



administrado a mujeres que se encuentren amamantando. Si el médico considerara que el uso de **Acalix** es esencial, deberá considerar la posibilidad de interrupción de la lactancia y de institución de un método alternativo de alimentación del lactante.

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y efectividad en niños, por lo tanto no debe administrarse **Acalix** a los niños.

Interacciones medicamentosas

Debido a la posibilidad de efectos aditivos, se recomienda administrar con precaución y realizar una cuidadosa titulación de las dosis en los pacientes que reciben **Acalix** en forma concomitante con otros agentes que afecten la contractilidad y/o la conducción cardíaca. Los estudios farmacológicos indican que puede haber efectos de adición en la prolongación de la conducción auriculoventricular al usar beta-bloqueantes o digitálicos en forma concomitante con **Acalix**.

Como ocurre con todas las drogas, se recomienda actuar con cautela al tratar a pacientes con medicaciones múltiples. El Diltiazem sufre biotransformación por acción de la oxidasa de función mixta del citocromo P-450. La administración de **Acalix** en forma concomitante con otras drogas que sigan la misma vía de biotransformación puede resultar en una inhibición competitiva del metabolismo. Especialmente en pacientes con deterioro renal y/o hepático, puede ser necesario ajustar las dosis de drogas que se metabolizan de manera similar, en particular aquellas de bajo índice terapéutico, al iniciar o suspender la administración concomitante de Diltiazem, para mantener los niveles sanguíneos terapéuticos óptimos. Beta-bloqueantes: Los datos clínicos disponibles sugieren que el uso concomitante de Diltiazem y beta-bloqueantes, por lo general, se tolera bien, pero los datos disponibles no son suficientes para predecir los efectos del tratamiento concomitante en pacientes con disfunción ventricular izquierda o anomalías de la conducción cardíaca.

El Diltiazem puede aumentar la biodisponibilidad del propranolol. Por lo tanto, si el tratamiento asociado se inicia o culmina en conjunto con propranolol, puede estar justificado el ajuste de la dosis de este beta-bloqueante.

Cimetidina: La cimetidina puede aumentar las concentraciones plasmáticas máximas (58%) y el área bajo la curva (53%) de Diltiazem. Los pacientes bajo tratamiento con Diltiazem deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar cambios en el efecto farmacológico al iniciar y discontinuar el tratamiento con cimetidina. Puede estar justificado un ajuste de la dosis de Diltiazem.

Digitálicos: Los resultados han sido contradictorios en lo que concierne al efecto del Diltiazem sobre los niveles de digoxina. Por lo tanto, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de digoxina al iniciar, ajustar y discontinuar el tratamiento con **Acalix** para evitar una posible sobre o sub digitalización. Anestésicos: Los antagonistas del calcio pueden potenciar la depresión de la contractilidad, conductividad y automatidad cardíaca, así como la dilatación vascular ocasionada por los anestésicos.

Los anestésicos y los antagonistas del calcio deben ser cuidadosamente titulados cuando se los emplee concomitantemente.

Ciclosporina: El Diltiazem puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. Si estas drogas tuvieran que administrarse en forma concomitante, deben monitorizarse las concentraciones de ciclosporina, especialmente al iniciar, ajustar o discontinuar el tratamiento con Diltiazem. No se ha evaluado el efecto de la ciclosporina sobre las concentraciones plasmáticas de Diltiazem.

Carbamazepina: Se ha informado que la administración concomitante de Diltiazem y carbamazepina resulta en un incremento de los niveles séricos de carbamazepina (aumento del 40% al 72%), produciendo toxicidad en algunos casos. Los pacientes que reciben estas drogas en forma concomitante deben ser monitoreados para detectar una posible interacción de las drogas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas serias han sido raras en los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha, pero se debe considerar que los pacientes con deterioro de la función ventricular y anomalías de la conducción cardíaca, por lo general, fueron excluidos de estos estudios.

Las reacciones adversas más comunes informadas en estudios clínicos en pacientes con hipertensión o angina de pecho fueron: Edema, cefalea, mareos, astenia, bloqueo auriculoventricular de primer o segundo grado, bradicardia, anomalías electrocardiográficas, rubor, constipación, náuseas, dispepsia, palpitaciones, somnolencia, insomnio, aumento de la fosfatasa alcalina, hipotensión y erupción cutánea (rash). Sólo el edema y quizás la bradicardia y el bloqueo AV presentaron relación con la dosis. En muchos casos no fue establecida la relación con el Diltiazem.

Además, en los estudios llevados a cabo en pacientes con angina de pecho o hipertensión se informaron las siguientes reacciones con poca frecuencia (inferior al 1%): Angina de pecho, arritmia, bloqueo auriculoventricular de tercer grado, bloqueo de la rama, insuficiencia cardíaca congestiva, síncope, taquicardia, extrasístoles ventriculares. Sueños anormales, amnesia, depresión, marcha anormal, alucinaciones, nerviosismo, parestesia, cambio de la personalidad, tinnitus, temblor. Anorexia, diarrea, boca seca, disgeusia, elevaciones leves de la TGO, TGP y LDH (ver Precauciones y advertencias), sed, vómitos, aumento de peso. Petequias, fotosensibilidad, prurito, urticaria. Ambliopía, aumento de la CPK, disnea, epistaxis, irritación ocular, hiperglucemia, hiperuricemia, impotencia, calambres musculares, congestión nasal, nocturia, dolor osteoarticular, poliuria, dificultades sexuales.

Sobredosificación

Se desconocen las dosis tóxicas del Diltiazem en seres humanos.

Los signos y síntomas observados luego de la sobredosis de Diltiazem incluyeron bradicardia, hipotensión, bloqueo cardíaco e insuficiencia cardíaca. Debido al extenso metabolismo, las concentraciones sanguíneas pueden ser muy variables y presentan un valor limitado en los casos de sobredosis. El Diltiazem no parece eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis. Luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional podrá iniciar el tratamiento. En el caso de sobredosis o respuesta exagerada deben emplearse medidas de soporte adecuadas además de la descontaminación gastrointestinal (lavado gástrico, carbón activado, etc.). Los resultados de la administración de calcio por vía intravenosa, con el objeto de revertir los efectos de la sobredosis de Diltiazem, han sido conflictivos.

Sobre la base de los efectos farmacológicos conocidos del Diltiazem y/o las experiencias clínicas informadas, se pueden considerar las siguientes medidas: Bradicardia: Administrar atropina (0,60 a 1,0 mg). Si no hay respuesta al bloqueo vagal, administrar isoproterenol con precaución. Bloqueo auriculoventricular de grado elevado: Tratar como se indicó anteriormente en el caso de bradicardia. El bloqueo auriculoventricular fijo de grado elevado debe ser tratado con marcapasos. Insuficiencia cardíaca: Administrar agentes inotrópicos (isoproterenol, dopamina o dobutamina) y diuréticos. Hipotensión: Expansión del volumen y/o administración de vasopresores (por ejemplo, dopamina o levarterenol bitartrato). El tratamiento y la posología real dependerán de la gravedad de la situación clínica y del criterio y experiencia del médico tratante. Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentaciones

Acalix 60 Comprimidos: Envase conteniendo 50 Comprimidos.



Comprimidos redondos, color blanco, codificados con el nombre del producto en una cara y con isotipo de identificación Roemmers en la otra.

Acalix 120 Comprimidos: Envase conteniendo 50 Comprimidos.



Comprimidos redondos, color blanco, codificados con el nombre del producto en una cara y la dosis en la otra.

Otras presentaciones

Acalix 25 Inyectables: Envase conteniendo 1 frasco ampolla liofilizado y 1 ampolla disolvente.

Acalix AP 120 Cápsulas: Envase conteniendo 30 cápsulas.

Acalix Cronos 180 Cápsulas: Envase conteniendo 30 cápsulas.

Acalix Cronos 240 Cápsulas: Envase conteniendo 30 cápsulas.

Acalix Cronos 300 Cápsulas: Envase conteniendo 30 cápsulas.

Venta bajo receta. *Industria Argentina.*

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 36.386.

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AKJ Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última actualización: Abril de 2019.

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

Información a profesionales y usuarios: ☎ 0-800-333-5658

Roemmers S.A.I.C.F.

Fray Justo Sarmiento 2350, B1636AKJ Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

www.roemmers.com.ar

B 1120201876
13719 1119



11 / L92



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

