



Acalix Cronos

Diltiazem

Vía oral
Cápsulas

Fórmulas

Acalix Cronos 180 cápsulas: Cada cápsula contiene Diltiazem clorhidrato 180 mg. Excipientes: Esferas de azúcar; Goma laca; Amonio metacrilato copolímero tipo A; Amonio metacrilato copolímero tipo B; Etilcelulosa; Triglicéridos de cadena media; Talco.

Acalix Cronos 240 cápsulas: Cada cápsula contiene Diltiazem clorhidrato 240 mg. Excipientes: Esferas de azúcar; Goma laca; Amonio metacrilato copolímero tipo A; Amonio metacrilato copolímero tipo B; Etilcelulosa; Triglicéridos de cadena media; Talco.

Acalix Cronos 300 cápsulas: Cada cápsula contiene Diltiazem clorhidrato 300 mg. Excipientes: Esferas de azúcar; Goma laca; Amonio metacrilato copolímero tipo A; Amonio metacrilato copolímero tipo B; Etilcelulosa; Triglicéridos de cadena media; Talco.

Acción terapéutica

Antihipertensivo. Vasodilatador coronario y vasodilatador sistémico.

Indicaciones

Hipertensión arterial. Angina estable crónica.

En la hipertensión arterial se puede usar solo o asociado con otras medicaciones antihipertensivas.

Acción farmacológica

El Diltiazem es un antagonista de los canales del calcio y sus efectos parecen relacionados con su capacidad para inhibir el ingreso de calcio en el momento de la despolarización de las fibras musculares lisas cardíacas y vasculares. En la hipertensión el efecto relajante de las fibras musculares de los vasos se traduce en una disminución de la resistencia periférica. En la angina, el Diltiazem produce aumento de la tolerancia al ejercicio, posiblemente por disminución de la demanda miocárdica de oxígeno, acompañado por reducción de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistémica. El Diltiazem es también un potente dilatador coronario. **Acalix Cronos** cápsulas, es una forma de liberación prolongada especialmente diseñada para permitir la administración de la dosis necesaria de Diltiazem en una sola toma diaria.

Farmacocinética:

El Diltiazem se absorbe bien en el tubo digestivo y sufre un extenso metabolismo de primer paso que resulta en una biodisponibilidad absoluta de alrededor del 40%. La unión a las proteínas del plasma es de 70 a 80% y no es alterada por concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, fenilbutazona, propranolol, ácido salicílico o warfarina. La vida media de eliminación plasmática del Diltiazem es de aproximadamente 3 a 4,5 horas. También se ha detectado en plasma el metabolito desacetilado, que representa el 10 al 20% de la concentración de la droga madre y presenta una potencia dilatadora coronaria de 25 a 50%. La concentración

terapéutica mínima plasmática se encuentra en el rango de 50 a 200 ng/ml. La alteración de la función hepática produce aumento de la vida media y de la biodisponibilidad del Diltiazem. No se han informado diferencias farmacocinéticas en pacientes con alteración de la función renal. **Acalix Cronos** es una nueva formulación en cápsulas de liberación prolongada que permiten la administración una vez por día.

Posología y forma de administración

Una única toma diaria por la mañana o la noche.

Las cápsulas deben ser ingeridas enteras.

Los pacientes controlados con Diltiazem solo o asociado con otras medicaciones pueden pasar al tratamiento con **Acalix Cronos** cápsulas utilizando la dosis más cercana a la dosis total diaria equivalente que venían tomando.

Algunos pacientes pueden necesitar dosis mayores de **Acalix Cronos**. Es conveniente controlar estrechamente a los pacientes en el período de cambio a **Acalix Cronos**. Puede resultar clínicamente necesario efectuar titulaciones de dosis hasta lograr dosis efectivas más altas o más bajas.

Existe una experiencia clínica general limitada con dosis superiores a los 360 mg, pero se ha estudiado su eficacia y seguridad en dosis de hasta 540 mg. La incidencia de efectos colaterales aumenta a medida que se incrementa la dosis con bloqueo auriculoventricular de primer grado, mareos y bradicardia sinusal que guardan una estrecha relación con la dosis.

Hipertensión:

Es necesario ajustar la dosis por titulación a los requerimientos individuales de cada paciente. Cuando se emplea como monoterapia, la dosis inicial recomendada es de 180 a 240 mg por día, aunque algunos pacientes pueden responder a dosis menores. El efecto antihipertensivo máximo se observa por lo general a los 14 días de tratamiento; por lo tanto, los ajustes de la posología deben realizarse teniendo en cuenta este lapso. El rango de dosis usual estudiado es de 120 a 540 mg, administrados una vez por día. La dosis máxima recomendada es de 540 mg por día. Angina:

La dosis debe ser individualizada de acuerdo con la respuesta. La dosis inicial recomendada es de 180 mg una vez por día, que puede ser aumentada a intervalos de 7 a 14 días en caso de resultar insuficiente. La administración de **Acalix Cronos** en dosis mayores de 360 mg no parece proveer beneficios adicionales.

Uso concomitante con otros agentes cardiovasculares:

1. Nitroglicerina sublingual: Se puede tomar cuando resulte necesaria para abortar ataques agudos de angina durante el tratamiento con **Acalix Cronos**.
2. Tratamiento preventivo con nitratos: **Acalix Cronos** se puede administrar de manera segura junto con nitratos de acción breve o prolongada.
3. Beta-bloqueantes: (ver Precauciones y advertencias).
4. Antihipertensivos: **Acalix Cronos** posee un efecto antihipertensivo aditivo cuando se lo utiliza con otros medicamentos antihipertensivos. En consecuencia, puede ser necesario ajustar la dosis de **Acalix Cronos** o de los otros antihipertensivos al añadir uno a la administración del otro.

Contraindicaciones

Acalix Cronos está contraindicado en:

Pacientes con síndrome del nódulo sinusal 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). Hipersensibilidad reconocida al Diltiazem. Infarto agudo de miocardio y congestión pulmonar documentada mediante rayos X en la admisión.

Precauciones y advertencias

Acalix Cronos prolonga los períodos refractarios del nódulo auriculoventricular sin prolongar significativamente el tiempo de recuperación del nódulo sinusal, excepto en

pacientes con síndrome del nódulo sinusal enfermo. Este efecto puede producir, en raras ocasiones, frecuencias cardíacas anormalmente bajas (particularmente en pacientes con síndrome del nódulo sinusal 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). Se han informado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con deterioro preexistente de la función ventricular. La experiencia con la asociación de Diltiazem y beta-bloqueantes en pacientes con deterioro de la función ventricular es 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.

Se han informado aumentos leves de las transaminasas con y sin elevación concomitante de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina. Estos aumentos fueron por lo general transitorios y con frecuencia se resolvieron aun continuando el tratamiento con Diltiazem. En raros casos se observaron aumentos significativos de enzimas tales como la fosfatasa alcalina, LDH, TGO, TGP y otros fenómenos compatibles 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. La relación con el Diltiazem es incierta en algunos casos, pero probable en otros.

Acalix Cronos 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 Cronos**. Sin embargo, raramente se han informado erupciones cutáneas progresivas que evolucionan a eritema multiforme o dermatitis exfoliativa. 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 Cronos** durante el embarazo. **Acalix Cronos** 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 Cronos** no debe ser administrado a mujeres que se encuentren amamantando. Si el médico considerara que el uso de **Acalix Cronos** 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 Cronos** a los niños.

Uso geriátrico: Aunque no se han identificado diferencias en la respuesta respecto de los individuos más jóvenes, en general se recomienda precaución en la determinación de la dosis en los pacientes ancianos. Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis menores del rango terapéutico, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de alteración de la función hepática, renal y/o cardíaca, de enfermedades concomitantes y de otros tratamientos farmacológicos.

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 Cronos** 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 Cronos**. Como ocurre con todas las drogas, se recomienda actuar con cautela al tratar a pacientes con medicaciones múltiples. El Diltiazem es sustrato e inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450 3A4. La administración de otras drogas que son sustrato, inhibidoras o inductoras de esta isoenzima puede tener un impacto significativo en el metabolismo, la eficacia y seguridad del Diltiazem. Los pacientes que toman otras drogas que son sustrato del CYP450, especialmente aquellos que tienen deterioro renal y/o hepático, pueden requerir un ajuste de las dosis 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 de (58%) y el área bajo de curva (53%) de Diltiazem. Este efecto parece relacionado con el efecto inhibidor del CYP450 de la cimetidina. Los pacientes en 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. La ranitidina produce aumentos menores y no significativos. **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 Cronos** para evitar una posible sobre o subdigitalización.

Anestésicos: Los antagonistas del calcio pueden potenciar la depresión de la contractilidad, conductividad y automaticidad 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.

Benzodiazepinas: Se ha informado que el Diltiazem aumenta significativamente el área bajo la curva, la concentración máxima y la vida media de eliminación del midazolam y el triazolam. Estos efectos del Diltiazem pueden resultar en un aumento de los efectos clínicos (sedación prolongada) de estas drogas.

Ciclosporina: Se ha informado que el Diltiazem aumenta las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina, siendo necesaria una reducción de la dosis de ciclosporina en los pacientes transplantados cardíacos o renales, al agregar Diltiazem al tratamiento. Si estas drogas tuvieran que administrarse en forma concomitante, deben monitorearse 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.

Lovastatina: Se ha informado que el Diltiazem aumenta significativamente el área bajo la curva y la concentración máxima de la lovastatina y que no produce cambios en dichos parámetros de la pravastatina. La concentración plasmática de Diltiazem no es modificada por la lovastatina ni por la pravastatina.

Rifampicina: La coadministración de rifampicina y Diltiazem, disminuye la concentración plasmática de Diltiazem a niveles indetectables. Se debe evitar la administración concomitante de Diltiazem con rifampicina o cualquier otro inductor del CYP3A4.

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 informadas con mayor frecuencia al emplear Diltiazem en forma de liberación prolongada fueron: Edema de miembros inferiores, mareos, fatiga, bradicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, tos, congestión sinusal y rash.

Las reacciones adversas más frecuentes (>1%), observadas con Diltiazem en diversas formas farmacéuticas de administración oral fueron: Edema, cefalea, mareos, astenia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia, rubor, náuseas y erupción cutánea (rash).

Además, se han informado las siguientes reacciones con poca frecuencia (<2%) con otros productos a base de Diltiazem: Angina, arritmia, bloqueo auriculoventricular (de segundo o tercer grado), bloqueo de la rama, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrocardiográficas, hipotensión, palpitaciones, síncope, taquicardia, extrasístoles ventriculares. Sueños anormales, amnesia, depresión, marcha anormal, alucinaciones, insomnio, nerviosismo, parestesia, cambio de la personalidad, somnolencia, tinnitus, temblor. Anorexia, constipación, diarrea, boca seca, disgeusia, dispepsia, elevaciones leves de la TGO, TGP, LDH y fosfatasa alcalina (ver Precauciones y advertencias), sed, vómitos, aumento de peso. Petequias, fotosensibilidad, prurito, urticaria. Albuminuria, reacción alérgica, ambliopía, aumento de la CPK, cristalluria, disnea, equimosis, epistaxis, irritación ocular, hiperglucemia, hiperuricemia, impotencia, calambres musculares, congestión nasal, rigidez cervical, nocturia, dolor osteoarticular, dolor, poliuria, rinitis, dificultad sexual, ginecomastia.

Excepcionalmente se ha informado: Angioedema, eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica), dermatitis exfoliativa, síntomas extrapiramidales, hiperplasia gingival, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, púrpura y retinopatía.

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. En caso de sobredosis o respuesta exagerada deben emplearse medidas de soporte adecuadas además de la descontaminación gastrointestinal (lavado gástrico, carbón activado, etc.). El Diltiazem no parece eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis. Algunos datos indicarían que la plasmaféresis puede acelerar la eliminación de Diltiazem. 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 noradrenalina). 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 sobredosificación, 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 Cronos 180 Cápsulas: Envase conteniendo 30 cápsulas.

Acalix Cronos 240 Cápsulas: Envase conteniendo 30 cápsulas.

Acalix Cronos 300 Cápsulas: Envase conteniendo 30 cápsulas.

Otras Presentaciones

Acalix 25 Inyectable intravenoso: Envase conteniendo 1 frasco ampolla con liofilizado y 1 ampolla con disolvente.

Acalix 60 Comprimidos: Envase conteniendo 50 comprimidos.

Acalix 90 Comprimidos: Envase conteniendo 50 comprimidos.

Acalix 120 Comprimidos: Envase conteniendo 50 comprimidos.

Acalix AP 120 Cápsulas: Envase conteniendo 30 cápsulas.

Venta bajo receta.

Industria Argentina.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 37.262.

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

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

Fecha de última actualización: Diciembre de 2005.

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 1120213873
13243 0418



42



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA