República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-6268-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 25 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2020-31241791-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-31241791-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidades Medicinales denominadas INCORIL AP - INCORIL AP 120 – INCORIL MONODOSIS 180 – INCORIL MONODOSIS 240 - INCORIL MONODOSIS 300 / DILTIAZEM CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / DILTIAZEM CLORHIDRATO 90 mg - DILTIAZEM CLORHIDRATO 120 mg - DILTIAZEM CLORHIDRATO 180 mg - DILTIAZEM CLORHIDRATO 240 mg - DILTIAZEM CLORHIDRATO 300 mg; aprobada por Certificado Nº 37.019.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A. propietaria de la Especialidades Medicinales denominadas INCORIL AP - INCORIL AP 120 – INCORIL MONODOSIS 180 – INCORIL MONODOSIS 240 - INCORIL MONODOSIS 300 / DILTIAZEM CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / DILTIAZEM CLORHIDRATO 90 mg - DILTIAZEM CLORHIDRATO 120 mg - DILTIAZEM CLORHIDRATO 180 mg - DILTIAZEM CLORHIDRATO 240 mg - DILTIAZEM CLORHIDRATO 300 mg ; los nuevos proyectos de rótulos obrante en los documentos IF-2020-38174295-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de prospecto obrante en los documentos IF-2020-38174270-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-49326582-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-38174244-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-49326398-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 37.019, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-31241791-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.25 15:04:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.25 15:04:44 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Incoril AP – Incoril AP 120
Diltiazem Clorhidrato 90 - 120 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

Este Medicamento es Libre de Gluten.
Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

1. QUÉ ES INCORIL AP-INCORIL AP 120 Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR INCORIL AP-INCORIL AP 120
3. CÓMO USAR INCORIL AP-INCORIL AP 120
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE INCORIL AP-INCORIL AP 120
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES INCORIL AP-INCORIL AP 120 Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Incoril AP e **Incoril AP 120** contienen el principio activo Diltiazem, el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados antagonistas selectivos de los canales de calcio. Se utilizan para el tratamiento y prevención de la angina de pecho, ya que Diltiazem ensancha (dilata) las arterias del corazón, aumentando el riego sanguíneo y disminuye la necesidad de oxígeno del corazón. Diltiazem también actúa ensanchando los demás vasos sanguíneos del cuerpo, por lo que también se utiliza en el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión).

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR INCORIL AP-INCORIL AP 120

No tome **Incoril AP-Incoril AP 120** si:

- padece o ha padecido alguna vez alergia a Diltiazem o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- padece algún trastorno del ritmo (arritmia) o de la conducción del corazón, tales como Síndrome de disfunción sinusal o bloqueo aurículoventricular de 2do ó 3er grado excepto

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

que tenga un marcapaso en funcionamiento, o bradicardia grave (frecuencia cardíaca menor a 40 latidos por minutos).

- padece alguna enfermedad del corazón como insuficiencia del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca con congestión pulmonar.
- presenta presión arterial baja (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- está en tratamiento con dantroleno (relajante muscular, en perfusión intravenosa).
- está tomando un medicamento que contiene ivabradina para el tratamiento de algunas enfermedades del corazón.

No debe administrarse en caso de infarto agudo del corazón complicado (frecuencia cardíaca baja, presión arterial baja severa, insuficiencia en la función del ventrículo izquierdo) o en caso de shock.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Incoril AP-Incoril AP 120 si:

- padece afecciones del corazón como insuficiencia del ventrículo izquierdo o trastornos en el ritmo del corazón como bradicardia (pulso cardíaco lento) o bloqueo aurículo-ventricular de primer grado que se detecta mediante electrocardiograma; o si recibe tratamiento con otros medicamentos utilizados para tratar enfermedades del corazón (beta-bloqueantes, digitálicos) ya que el uso de Diltiazem en estas situaciones puede dar lugar a un pulso y ritmo cardíaco excesivamente lentos (bradicardia).
- va a ser operado o se realizará algún procedimiento que requiera anestesia general. Informe al anestesista que está siendo tratado con Diltiazem.
- presenta hipotensión dado que el tratamiento con Diltiazem puede dar lugar a un descenso excesivo en la presión arterial. Su médico le informará acerca de cómo evitar los síntomas resultantes de la hipotensión y qué medidas tomar si se presenta esos síntomas.
- es un paciente de edad avanzada o si padece una enfermedad de los riñones o del hígado (insuficiencia renal o hepática).
- padece habitualmente constipación o tiene algún factor de riesgo para desarrollar una obstrucción intestinal.
- padece diabetes *mellitus*. Su médico puede requerir realizar un control estricto por el posible aumento de los niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia).

Comunique a su médico si durante el tratamiento con **Incoril AP-Incoril AP 120** presenta reacciones en la piel y cambios del estado de ánimo (incluyendo depresión). Su médico valorará estos síntomas y le indicará las medidas a tomar.

El uso de Diltiazem puede inducir broncoespasmo, incluido el agravamiento del asma, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial preexistente. También se han comunicado casos después del aumento de la dosis. Comunique a su médico si presenta signos o síntomas de problemas respiratorios durante el tratamiento.

No se recomienda la exposición al sol durante el tratamiento ya que pueden aparecer reacciones de fotosensibilidad (manchas en la piel). Su médico le indicará las medidas a tomar.

Debido al método de liberación prolongada de este medicamento, puede encontrar en las heces la membrana del comprimido. Esto no tiene relevancia y no implica que el comprimido no tenga el efecto terapéutico deseado.

Información importante sobre los componentes de Incoril AP-Incoril AP 120

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche). Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar **Incoril AP-Incoril AP 120**

Uso de Incoril AP-Incoril AP 120 con otros medicamentos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta médica, suplementos dietarios o derivados de hierbas. Es especialmente importante que antes de tomar **Incoril AP-Incoril AP 120**, informe siempre a su médico si está recibiendo alguno de los siguientes medicamentos:
Fármacos contraindicados: dantroleno o ivabradina: el uso simultáneo con Diltiazem está contraindicado (ver "No tome **Incoril AP-Incoril AP 120** si").
Fármacos que pueden aumentar los efectos de Diltiazem al aumentar su concentración en sangre: fluconazol (para tratar infecciones por hongos), eritromicina y otros macrólidos (antibióticos para el tratamiento de infecciones), ritonavir (para el tratamiento de infecciones por virus), amiodarona (para tratar alteraciones en el ritmo del corazón), cimetidina y ranitidina (para disminuir la producción de ácido del estómago).
Fármacos que pueden disminuir los efectos de Diltiazem al reducir su concentración en sangre: fenitoína (para tratar la epilepsia), hierba de San Juan (utilizada en casos de decaimiento, cansancio o alteraciones del sueño), rifampicina (antibiótico).
Fármacos cuyos efectos pueden verse aumentados por Diltiazem, al aumentar sus concentraciones en sangre o al potenciar su efecto: fenitoína, carbamazepina (para tratar la epilepsia), triazolam, midazolam, buspirona (para tratar la ansiedad o como anestésicos), digoxina (para tratar enfermedades del corazón), ciclosporina, sirolimus (para suprimir el sistema inmunitario por ejemplo en trasplantes), metilprednisolona (corticoide utilizado para tratar problemas inflamatorios), simvastatina y lovastatina (medicamentos para disminuir los niveles de colesterol en sangre), teofilina (para tratar el asma u otros problemas respiratorios), medicamentos que reducen la formación de coágulos en la sangre (anticoagulantes orales, tales como acenocumarol o warfarina), rifampicina (antibiótico), medicamentos utilizados para reducir la tensión sanguínea (nitratos, alfa y beta bloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y para tratar alteraciones en el ritmo del corazón (amiodarona), anestésicos, sales de litio (para el tratamiento de algunas enfermedades mentales), sirolimus, temsirolimus, everolimus (medicamentos que reducen la actividad del sistema inmunológico).

Uso en niños

Incoril AP-Incoril AP 120 no debe usarse en niños debido a la falta de información en este grupo de edad.

Incoril AP 120 contiene eritrosina como colorante.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Este medicamento no debe administrarse a mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo eficaz.
Si está amamantando o tiene intención de amamantar, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se debe tomar este medicamento durante la lactancia, ya que pasa a la leche materna. Si su médico considera esencial la toma de este medicamento, deberá evaluar un método alternativo para alimentar al lactante.

Conducción y uso de máquinas

La capacidad para desarrollar actividades tales como el manejo de maquinaria o la conducción de vehículos, puede verse disminuida, sobre todo al comienzo del tratamiento con Diltiazem. Por lo tanto es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducción de vehículos, manejar maquinaria peligrosa, etc.), hasta no saber cómo responde a Diltiazem.

3. CÓMO USAR INCORIL AP-INCORIL AP 120

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, debiendo tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le haya indicado.
Incoril AP-Incoril AP 120 se debe ingerir con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso con agua), preferentemente antes de las comidas y a la misma hora cada día. Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar, partir, triturar o intentar disolver el comprimido.
Como posología media de orientación se recomienda:
-Tratamiento de la hipertensión arterial: la dosis inicial es de 120-180 mg al día (1 comprimido diario de **Incoril AP 120** o 1 comprimido de **Incoril AP** cada 12 horas). El médico ajustará la dosis gradualmente hasta obtener la respuesta óptima. El médico le podrá agregar otra medicación para tratar la presión arterial elevada, si fuera necesario. La dosis máxima es de 480 mg/día.
-Tratamiento y prevención de la angina de pecho: la dosis inicial es de 120 mg al día (1 comprimido diario de **Incoril AP 120**). El médico ajustará la dosis gradualmente hasta obtener la respuesta óptima. El médico le podrá agregar otra medicación para tratar la angina de pecho, si fuera necesario. La dosis máxima es de 480 mg/día.
Uso en pacientes de edad avanzada y en pacientes con alguna enfermedad del riñón o del hígado
Su médico debe considerar realizar el ajuste inicial de la dosis con precaución (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
Si toma más Incoril AP-Incoril AP 120 del que debe
Si toma más comprimidos de los que debe y experimenta algún efecto adverso (ver "POSIBLES EFECTOS ADVERSOS") informe a su médico. Una dosis demasiado elevada de Diltiazem puede provocar una disminución importante de la presión arterial, enlentecimiento de la frecuencia cardíaca, alteraciones de la conducción del corazón (bloqueo cardíaco) e insuficiencia del corazón.
Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Incoril AP-Incoril AP 120** contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247;*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115;*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

Si olvidó tomar Incoril AP-Incoril AP 120
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Es importante que tome Diltiazem regularmente a la misma hora cada día. Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto pueda. Sin embargo, si ya es casi la hora de la siguiente dosis, no tome el comprimido olvidado.
Si interrumpe el tratamiento con Incoril AP-Incoril AP 120
Su médico le indicará la duración de su tratamiento con **Incoril AP-Incoril AP 120**. No suspenda el tratamiento antes. Si interrumpe el tratamiento con Diltiazem puede sufrir un empeoramiento de su enfermedad.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Al igual que todos los medicamentos, **Incoril AP-Incoril AP 120** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Se han comunicado con Diltiazem los siguientes efectos adversos según las frecuencias detalladas a continuación:
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- edema en los miembros inferiores.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza, mareo,
- bloqueo aurículoventricular (un tipo de arritmia), palpitaciones, frecuencia cardíaca lenta (bradicardia),
- enrojecimiento de la piel,
- constipación, indigestión (dispepsia), dolor de estómago, náuseas,
- erupción cutánea,
- hinchazón de las articulaciones,
- cansancio (astenia), fatiga, malestar general.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- nerviosismo, dificultad para conciliar el sueño (insomnio),
- disminución de la presión arterial al incorporarse rápidamente asociada o no con mareos (hipotensión ortostática),
- vómitos, diarrea,
- aumento de los niveles de enzimas del hígado en la sangre.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- sequedad de boca,
- irritación y picazón de la piel (urticaria).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponible):

- disminución de las plaquetas en la sangre (células encargadas de evitar los sangrados),
- disminución del apetito, aumento del azúcar en sangre (hiperglucemia),
- cambios de humor incluyendo depresión confusión, alucinaciones, alteraciones de la personalidad y del sueño,
- alteraciones del movimiento (síndrome extrapiramidal), pérdida de memoria (amnesia), sensación anormal de hormigueo, adormecimiento o ardor (parestesia), somnolencia, pérdida temporal del conocimiento (síncope), temblor, sacudidas repentinas e involuntarias de un músculo o grupo de músculos,
- pérdida parcial de la visión en uno o en los dos ojos (ambliopía), irritación de los ojos,
- zumbido de oído (acúfenos),
- alteraciones en el ritmo o conducción del corazón (bloqueo sinoauricular, paro sinusal), dificultad del corazón para bombear sangre (insuficiencia cardíaca congestiva), latidos rápidos (taquicardia), contracciones cardiacas anormales (extrasístoles ventriculares), latidos irregulares (arritmia), dolor u opresión en el pecho (angina de pecho),
- vasculitis (enfermedades que cursan con inflamación de los vasos sanguíneos),
- inflamación de las encías (hiperplasia gingival),
- congestión nasal, sangrado de la nariz, dificultad para respirar, broncoespasmo, incluyendo agravamiento del asma,
- hepatitis (enfermedad inflamatoria que afecta al hígado), alteración del hígado (enfermedad hepática granulomatosa),
- sensibilidad a la luz (fotosensibilidad), inflamación de garganta, labios y vías respiratorias (edema angioneurótico), eritema multiforme (enfermedad grave de la piel asociada con manchas rojas, ampollas), incluyendo casos raros del síndrome de Stevens-Johnson (reacciones vesiculosas graves de la piel y de las membranas mucosas), necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad descamativa de la piel), sudoración, dermatitis exfoliativa (enrojecimiento cutáneo, picazón, caída del cabello) y dermatitis pustular exantemática generalizada aguda (erupción repentina acompañada de fiebre, con formación de pústulas o lesiones en la superficie de la piel que se caracterizan por ser pequeñas, inflamadas,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

llenas de pus y similares a una ampolla), pequeñas manchas rojas en la piel (petequias), picazón (prurito),
- dolor en las articulaciones, dolor en los músculos,
- necesidad de orinar por la noche (nicturia), aumento del número de veces que necesita orinar (poliuria),
- volumen excesivo de las mamas en el hombre (ginecomastia), alteraciones de la función sexual,
- problemas para caminar,
- elevación de la enzima creatinfosfoquinasa (CPK) en los análisis de sangre, aumento de peso.

5. CONSERVACIÓN DE INCORIL AP-INCORIL AP 120

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL
Composición de Incoril AP-Incoril AP 120
El principio activo es Diltiazem.
Incoril AP: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 90 mg. Los demás componentes son: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Lactosa, Punzó 4R, Opadry II YS-30-18056 White(*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Incoril AP 120: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 120 mg. Los demás componentes son: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Lactosa, Laca Alumínica Eritrosina, Opadry II YS-30-18056 White(*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.

Aspecto del producto y contenido del envase de Incoril AP
Incoril AP: envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, triangulares, grabados con la sigla INC AP en una cara y el logo Bagó en la otra cara, color rojo.
Incoril AP 120: envases conteniendo 15, 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, triangulares, grabados con la sigla INC 120 en una cara y el logo Bagó en la otra cara, color rosa.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **INCORIL AP-INCORIL AP 120** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.
Información para el paciente autorizada por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-38174244-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 13 de Junio de 2020

Referencia: EX-2020-31241791 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 16:06:13 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 16:05:07 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Incoril AP - Incoril AP 120
Diltiazem Clorhidrato 90 - 120 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Incoril AP: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 90 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Lactosa, Punzó 4R, Opadry II YS-30-18056 White(*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Incoril AP 120: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 120 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio; Lactosa, Laca Alumínica Eritrosina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antagonista de los canales de calcio con efecto antianginoso y antihipertensivo. Código ATC: C08DB01.

INDICACIONES
Tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada.
Prevención y tratamiento de la angina de pecho, incluida la secundaria a vasoespasmo coronario (Angina de Prinzmetal).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES
Acción farmacológica
Diltiazem tiene acciones farmacológicas similares a otros antagonistas de los canales de calcio. La acción fisiológica principal de Diltiazem es la inhibición del flujo de calcio extracelular a través de los canales lentos de calcio de las membranas de las células miocárdicas y las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, reduciendo la concentración de calcio intracelular, sin modificar su concentración sérica. Al inhibir este flujo, Diltiazem inhibe los procesos de contractilidad del corazón y del sistema vascular, dilatando las arterias coronarias principales y las arterias sistémicas. Diltiazem posee también cierto efecto inhibidor sobre el sistema de conducción cardíaco. Como consecuencia, puede producir frecuentemente bradicardia, prolongación del intervalo PR y bloqueo aurículoventricular (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 intra-auricular e intra-ventricular.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El efecto antianginoso de Diltiazem es debido fundamentalmente a la mejora en el aporte de oxígeno al miocardio (por su efecto vasodilatador de las arterias coronarias) y en menor medida a la disminución de la demanda miocárdica de oxígeno (por la disminución de la frecuencia y contractilidad cardíaca, y por consiguiente del gasto cardíaco). El efecto antihipertensivo de Diltiazem se produce principalmente por relajación del músculo liso vascular y la disminución consecuente de las resistencias vasculares periféricas, sin producir generalmente taquicardia refleja. La magnitud de su efecto antihipertensivo es directamente proporcional al grado de hipertensión.

Farmacocinética

Absorción

Incoril AP e **Incoril AP 120** (Diltiazem 90 y 120 mg respectivamente) fueron desarrollados en base a una matriz hidrofílica de liberación prolongada que permite obtener el efecto farmacológico deseado durante 24 horas con dos tomas diarias (1 comprimido cada 12 horas).

Aproximadamente un 90% de la dosis oral de Diltiazem se absorbe en el tracto gastrointestinal. Debido a un importante metabolismo de primer paso en el hígado, la biodisponibilidad absoluta es de un 40% comparada con la dosis intravenosa.

La cinética de Diltiazem es lineal hasta 60 mg administrados en dosis únicas. La linealidad dosis-concentración se pierde a partir de dosis por encima de 60 mg. Una dosis de 120 mg produce una concentración plasmática 3 veces superior a la dosis de 60 mg.

Distribución

El 70-80% de Diltiazem se encuentra unido a proteínas plasmáticas y esta unión no se ve alterada por las concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, fenilbutazona, ácido salicílico, propranolol o warfarina. Diltiazem es lipofílico y tiene un elevado volumen de distribución. El resultado habitual de los estudios se sitúa en el rango de 3-8 litros/kg.

Metabolismo o Biotransformación

Diltiazem se metaboliza extensamente en el hígado. El metabolito predominante es el N-monodesmetil diltiazem seguido cuantitativamente por el metabolito desacetil diltiazem (10-25%). La actividad farmacológica de los metabolitos N-monodesmetil diltiazem y desacetil diltiazem es del 20% y 25-50% de la de Diltiazem, respectivamente. Es esperable que la biotransformación de Diltiazem esté disminuida en caso de alteración grave de la función hepática. Estos metabolitos se convierten en conjugados, generalmente en glucorónidos o sulfatos.

Eliminación

Diltiazem se excreta en forma de sus metabolitos (cerca del 25%) y en forma no metabolizada (cerca del 2-4%) por la orina mientras que el 60% se excreta por las heces. La vida media de eliminación es de 3,5 a 4,5 horas.

Diltiazem se excreta en la leche materna, y la concentración es aproximadamente igual a la del suero. A pesar de que el período de la vida media de eliminación no cambia con la administración de dosis orales repetidas, Diltiazem y también su metabolito desacetil diltiazem muestran una ligera acumulación en el plasma.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia hepática y renal

La disminución del metabolismo de primer paso en pacientes de edad avanzada provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio. La vida media de eliminación puede estar aumentada en pacientes de edad avanzada, pero no se modifica en pacientes con insuficiencia renal. Las concentraciones plasmáticas de Diltiazem también tienen una tendencia a ser más elevadas en caso de cirrosis hepática debido a la alteración del metabolismo oxidativo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de Diltiazem se establece individualmente para cada paciente de acuerdo al cuadro clínico y según criterio médico.

Posología media de orientación:

-Tratamiento de la hipertensión arterial: la dosis inicial es de 120 a 180 mg al día (1 comprimido diario de **Incoril AP 120** o 1 comprimido de **Incoril AP** cada 12 horas), incrementando paulatinamente la dosis diaria, hasta obtener el efecto terapéutico deseado. El efecto antihipertensivo máximo se observa normalmente a los 14 días de tratamiento continuado, lo cual deberá ser tenido en cuenta ante la necesidad de ajustes posológicos. Aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día. La dosis máxima es de 480 mg/día.

El uso de Diltiazem con otro agente antihipertensivo puede producir un efecto antihipertensivo aditivo (ver "Interacciones medicamentosas"). Asimismo, el uso concomitante de Diltiazem u otro antihipertensivo, puede requerir un ajuste de dosis.

-Prevención y tratamiento de la angina de pecho: la dosis inicial es de 120 mg al día (1 comprimido diario de **Incoril AP 120**). La dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente a intervalos de uno o dos días hasta obtener la respuesta óptima. Aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día. En la angina inestable se pueden llegar a administrar dosis de hasta 480 mg/día. De ser necesario pueden utilizarse en forma conjunta, otros antianginosos como nitroglicerina por vía sublingual, nitratos de acción corta y prolongada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Como consecuencia de la disminución de la biotransformación hepática, el grado de unión a proteínas y la mayor sensibilidad al efecto hipotensor en estos pacientes, se puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de Diltiazem, y de su efecto, por lo que se recomienda que el ajuste inicial de la dosis se haga con precaución (ver "Farmacocinética" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Pacientes con insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Diltiazem se metaboliza por el hígado (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES"). Si fuese necesario administrar Diltiazem en un paciente con insuficiencia hepática, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que Diltiazem se elimina mayoritariamente por vía renal podría producirse una acumulación de los metabolitos activos, por este motivo, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución (ver "Farmacocinética" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Población pediátrica

Puesto que no se ha establecido la eficacia y seguridad de uso de Diltiazem en niños, este medicamento no debe utilizarse en esta población.

Modo de administración

Incoril AP o **Incoril AP 120** se debe administrar por vía oral con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso con agua), preferentemente antes de las comidas y a la misma hora cada día,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

sin masticar, partir, triturar o intentar disolver el comprimido recubierto de liberación prolongada.

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de hipersensibilidad al Diltiazem o a algún componente de la formulación.
- Síndrome de disfunción sinusal excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bradicardia severa (inferior a 40 latidos por minutos).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Shock.
- Uso concomitante con dantroleno (perfusión) (ver "Interacciones medicamentosas").
- Combinación con ivabradina (ver "Interacciones medicamentosas").
- Infarto agudo de miocardio complicado (bradicardia, hipotensión severa, insuficiencia ventricular izquierda).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Diltiazem prolonga los períodos refractarios del nodo AV sin prolongar significativamente el tiempo de recuperación sinusal, excepto en pacientes con enfermedad del nodo sinusal. En raras ocasiones este efecto puede dar lugar a bradicardia (especialmente en pacientes con enfermedad del nodo sinusal) o bloqueo AV de segundo o tercer grado. El uso concomitante de beta-bloqueantes o digitálicos puede dar lugar a efectos aditivos sobre la conducción cardiaca (ver " Interacciones medicamentosas"). Durante el tratamiento con Diltiazem, se recomienda controlar regularmente el ritmo cardíaco, el cual no debe descender por debajo de 40 latidos/minuto.

Es necesario un estrecho seguimiento en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, bradicardia (debido a un mayor riesgo de agravamiento de la patología) o con bloqueo auriculoventricular de primer grado detectado mediante electrocardiograma (debido a un mayor riesgo de agravamiento y raramente de bloqueo completo).

Antes de la administración de anestesia general, se debe informar al anestesista que el paciente está siendo tratado con Diltiazem. La depresión de la contractilidad, conducción y automatismo cardíaco, así como la vasodilatación asociada con anestésicos, pueden ser potenciadas por los antagonistas de canales de calcio.

Aunque en preparaciones de tejidos animales aislados, Diltiazem tiene un efecto inotrópico negativo, los estudios hemodinámicos realizados en humanos con función ventricular normal no han mostrado una reducción del índice cardíaco ni efectos negativos uniformes sobre la contractilidad (dP/dt). Se debe tener precaución cuando se utilice Diltiazem en pacientes con alteración de la función ventricular, ya que la experiencia con este medicamento, en monoterapia o en combinación con beta-bloqueantes, es muy limitada en este tipo de pacientes.

El descenso de la tensión arterial asociado al tratamiento con Diltiazem puede dar lugar, en ocasiones, a hipotensión sintomática.

En pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática se puede observar una elevación de las concentraciones plasmáticas de Diltiazem. Las contraindicaciones y precauciones deben ser cuidadosamente observadas y se debe llevar a cabo una monitorización estricta al comienzo del tratamiento, particularmente de la frecuencia cardíaca.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Diltiazem presenta un importante metabolismo hepático, excretándose por los riñones así como por la bilis. Al igual que con otros fármacos administrados durante períodos prolongados de tiempo, los parámetros de laboratorio deben controlarse de forma regular.
Los agentes antagonistas de canales de calcio, como Diltiazem pueden estar asociados con cambios de humor, incluyendo depresión.
Al igual que ocurre con otros antagonistas de los canales del calcio, Diltiazem tiene un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal. Por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar una obstrucción intestinal.
Es necesario un control riguroso en pacientes con diabetes *mellitus* latente o manifiesta por un posible aumento de glucosa en sangre (ver "REACCIONES ADVERSAS").
Las alteraciones dermatológicas pueden ser transitorias y desaparecer a pesar de continuar el tratamiento con Diltiazem. No obstante, también se han comunicado en raras ocasiones algunos casos de erupciones cutáneas que han progresado a eritema multiforme y/o dermatitis exfoliativa (necrólisis epidérmica). Si una reacción dermatológica persiste, el fármaco deberá ser retirado (ver "REACCIONES ADVERSAS").
En raras ocasiones se han observado elevaciones significativas de enzimas como fosfatasa alcalina, láctico-deshidrogenasa (LDH), glutámico-oxalacética transaminasa (GOT), glutámico-pirúvica transaminasa (GPT), así como otras alteraciones sugestivas de daño hepático agudo. Estas reacciones habitualmente han sido reversibles al interrumpir el tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS"). .
El uso de Diltiazem puede inducir broncoespasmo, incluido el agravamiento del asma, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial pre-existente (ver "REACCIONES ADVERSAS"). También se han notificado casos después del aumento de la dosis. Se debe controlar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de insuficiencia respiratoria durante el tratamiento con Diltiazem.
Residuos procedentes de las formulaciones de liberación prolongada de **Incoril AP-Incoril AP 120** pueden pasar a las deposiciones del paciente; sin embargo, este hallazgo no tiene relevancia clínica.

Interacciones medicamentosas

Uso concomitante contraindicado con:

Dantroleno: estudios en animales han mostrado que el uso combinado de Diltiazem y dantroleno en animales puede causar colapso cardiovascular. Dantroleno puede aumentar la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico e hiperpotasemia, resultando en efectos aditivos o sinérgicos sobre el descenso de la presión arterial y/o frecuencia cardíaca, por lo que está contraindicada la administración conjunta de dantroleno y Diltiazem (ver "CONTRAINDICACIONES").
Ivabradina: El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al descenso adicional en la frecuencia cardíaca de Diltiazem con ivabradina (ver "CONTRAINDICACIONES").

Efectos de Diltiazem sobre la farmacocinética de otros fármacos:

Fármacos sustratos del CYP3A4: estudios específicos con buspirona, triazolam, fenitoína, ciclosporina, sirolimus, metilprednisolona, simvastatina y lovastatina, así como notificaciones de casos de interacción con fenitoína, carbamazepina, warfarina, teofilina o digoxina han mostrado la inhibición sobre el CYP3A4 (ver más adelante).
Buspirona: en un estudio de interacción, Diltiazem aumentó en 3,4 veces la concentración máxima de buspirona y también el área bajo la curva (ABC) de manera significativa cuando ambos fármacos se administraron de manera conjunta, aumentando significativamente el efecto farmacológico y la incidencia de efectos adversos con buspirona.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Amiodarona, digitálicos: su uso combinado puede conllevar un aumento del riesgo de bradicardia. En dos estudios de interacción, Diltiazem aumentó en un 46-50% el ABC de digoxina, mientras que un tercero no mostró interacción significativa entre ambos fármacos. En cualquier caso, la administración simultánea de ambos fármacos puede tener un efecto sinérgico en la reducción del ritmo cardíaco y la presión arterial. Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando se inicie, modifique o interrumpa el tratamiento con Diltiazem, con el objetivo de evitar sobre- o infra-digitalización. Se recomienda precaución cuando estos medicamentos se combinan con Diltiazem, especialmente en pacientes de edad avanzada y cuando se utilizan dosis elevadas.
Otros antiarrítmicos: Dado que Diltiazem tiene propiedades antiarrítmicas, no se recomienda el uso concomitante con otros antiarrítmicos (riesgo aditivo de sufrir un aumento de los efectos adversos cardíacos). Esta combinación solo debe utilizarse bajo una estrecha monitorización clínica y del electrocardiograma (ECG).
Inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus): Diltiazem aumenta los niveles de ciclosporina circulante. Se ha observado una interacción significativa entre Diltiazem y ciclosporina en pacientes con trasplante renal o cardíaco que recibieron los dos fármacos concomitantemente. Estos pacientes necesitaron una reducción de la dosis de ciclosporina entre el 15-48% para mantener las concentraciones valle en niveles similares a las obtenidas previamente a la adición del Diltiazem. En otro estudio de interacción, Diltiazem aumentó en un 60% el ABC de sirolimus cuando ambos fármacos se administraron de manera concomitante. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de ciclosporina o sirolimus que se requiere para obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas, controlando la función renal y los niveles de inmunosupresor circulante. El uso conjunto de estos fármacos de manera concomitante con Diltiazem requiere un ajuste de dosis cuidadoso del inmunosupresor, especialmente cuando se inicia, ajusta o discontinúa el tratamiento con Diltiazem.
Otros fármacos sustratos del CYP3A4: Diltiazem puede inhibir el metabolismo de carbamazepina, teofilina, warfarina y rifampicina, con el consiguiente aumento los niveles plasmáticos y por consiguiente del riesgo de toxicidad de estos fármacos. Se recomienda precaución y una estrecha monitorización de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos cuando se administre Diltiazem conjuntamente con estos fármacos y si fuera necesario un ajuste de la dosis.
Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de Diltiazem:
Fármacos inhibidores o inductores del CYP3A4: dado que Diltiazem se metaboliza a través del CYP3A4 y que cimetidina (inhibidor enzimático del CYP3A4), aumentó los niveles plasmáticos de Diltiazem en un estudio (ver a continuación), no puede descartarse que otros inhibidores del CYP3A4, tales como fluconazol y otros antifúngicos, eritromicina y otros macrólidos, ritonavir y amiodarona puedan aumentar los niveles plasmáticos y los efectos farmacológicos de Diltiazem.
Asimismo, debido a que rifampicina inhibe el metabolismo de algunos calcio antagonistas, no puede descartarse que los inductores del CYP3A4, tales como rifampicina, fenitoína, o *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), puedan disminuir los niveles plasmáticos y los efectos farmacológicos de Diltiazem, especialmente al iniciar el tratamiento con estos medicamentos (rifampicina). Debe vigilarse al paciente cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con estos medicamentos (rifampicina)
Antagonistas H2: se observó un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas máximas de Diltiazem (58%) y el ABC (53%) tras una semana de tratamiento con cimetidina a dosis de 1200 mg/día y Diltiazem a dosis de 60 mg/día. La ranitidina produjo menores incrementos de forma no significativa. El efecto puede deberse a la inhibición por la cimetidina del

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

citocromo hepático P-450, sistema enzimático probablemente responsable del metabolismo de primer paso de Diltiazem. En aquellos pacientes tratados con Diltiazem en los que se inicie o interrumpa el tratamiento con antagonistas H2 deberán controlarse los efectos farmacológicos de Diltiazem. En estos pacientes puede ser necesario modificar las dosis de Diltiazem.

Interacciones farmacodinámicas:

Fármacos que pueden afectar la conducción y/o contractilidad cardíaca: cuando Diltiazem sea administrado concomitantemente con otros fármacos que puedan afectar la conducción (por ejemplo, beta-bloqueantes, amiodarona) y/o contractilidad cardíaca, se recomienda la realización de un ajuste de dosis cuidadoso y estrecha monitorización clínica y electrocardiográfica, debido al riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica.

Nitratos: durante el tratamiento con Diltiazem puede administrarse nitroglicerina sublingual cuando ésta sea requerida, así como, nitratos de corta o larga duración de acción, pero cuando se administren estos últimos deberá controlarse adecuadamente los incrementos de dosis, por el posible aumento de los efectos hipotensores y de mareos (efecto vasodilatador) aditivos.

Otros antihipertensivos: debe monitorizarse regularmente los pacientes que reciben alfa- y beta-bloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o otros agentes antihipertensivos. Podría existir un efecto antihipertensivo aditivo cuando se utiliza con alfa-bloqueantes. El tratamiento concomitante con alfa-bloqueantes puede producir o agravar la hipotensión. La combinación de Diltiazem con alfa-bloqueantes solo debe ser considerada bajo una estrecha vigilancia de la presión arterial.

El tratamiento concomitante con beta-bloqueantes puede producir trastornos del ritmo (marcada bradicardia, paro sinusal), alteraciones de la conducción sinoauricular y aurículoventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Esta combinación solo debe utilizarse bajo cuidadoso control médico y monitorizando el ECG, especialmente al inicio del tratamiento.

Anestésicos: los antagonistas del calcio pueden potenciar los efectos vasodilatadores de los anestésicos así como su efecto sobre la depresión de la contractilidad, conducción o automatismo cardíacos. Las dosis deben ajustarse cuando se empleen de forma conjunta calcio-antagonistas y anestésicos.

Litio: se han comunicado cuadros psicóticos en pacientes en tratamiento con sales de litio a los que se administró Diltiazem de manera conjunta. Aunque el mecanismo de esta interacción no está totalmente elucidado, dicha interacción puede ser debida a un efecto sinérgico de ambos fármacos sobre los canales de calcio a nivel del sistema nervioso central. Existe riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por el litio.

Información general a tener en cuenta:

Debido a los potenciales efectos aditivos, el empleo de Diltiazem de forma concomitante a otros fármacos con acción sobre la contractilidad y/o conducción cardíaca, deberá realizarse bajo control médico y ajustando las dosis de forma progresiva.

Debe tenerse precaución cuando se administre Diltiazem a enfermos polimedicados.

Efecto sobre el metabolismo mediado por el CYP3A4: Diltiazem se metaboliza a través del citocromo P-450 CYP3A4-oxidasa de función mixta. Diltiazem puede inhibir competitivamente el metabolismo de otros fármacos que se metabolizan por la misma ruta de biotransformación, incrementando así sus concentraciones en plasma. Se ha documentado un aumento moderado (menos de 2 veces) de la concentración plasmática de Diltiazem en casos de administración concomitante con un inhibidor más potente del CYP3A4. El grado de interacción y potenciación de efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP3A4. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Diltiazem de forma concomitante a fármacos con similar metabolismo, especialmente aquellos con estrecho margen terapéutico o en pacientes con afectación renal

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

y/o hepática, la dosis de estos deberá ajustarse al objeto de mantener unos niveles terapéuticos adecuados.
Benzodiazepinas (midazolam, triazolam): Diltiazem aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su vida media. Debe tenerse especial precaución cuando se prescriben benzodiacepinas de acción corta metabolizadas por el CYP3A4 en pacientes que reciben Diltiazem.
Corticosteroides (metilprednisolona): inhibición del metabolismo de metilprednisolona (CYP3A4) y de la P-glucoproteína: Debe vigilarse al paciente cuando se inicie el tratamiento con metilprednisolona. Puede ser necesario un ajuste de dosis. Diltiazem aumentó el efecto de supresión adrenal de la metilprednisolona.
Estatinas (simvastatina, lovastatina): Diltiazem es un inhibidor de la CYP3A4 y ha demostrado que aumenta significativamente el ABC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rabdomiolísis por estatinas metabolizadas por CYP3A4 puede estar aumentado con el uso concomitante de Diltiazem. En estudios de interacción con simvastatina, lovastatina o pravastatina, Diltiazem aumentó en 5 veces el ABC de simvastatina y en 3,5 veces el ABC de lovastatina, probablemente debido a inhibición del CYP3A4, mientras que no afectó la farmacocinética de pravastatina (no metabolizada significativamente por el CYP3A4). Cuando sea posible debe utilizarse una estatina no metabolizada a través del CYP3A4 junto con Diltiazem, de otra forma es necesario iniciar la estatina a la dosis más baja que sea efectiva, y el paciente debe ser monitorizado para detectar posibles signos y síntomas de una potencial toxicidad por estatinas.
Inhibidores de la diana de Rapamicina en las células de mamífero (mTOR): La Cmáx y el ABC de sirolimus (sustrato del CYP3A4) aumentaron 1,4 y 1,6 veces, respectivamente, tras la administración oral concomitante de 10 mg de sirolimus solución oral con 120 mg de Diltiazem. Diltiazem puede aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus al reducir su metabolismo a través del CYP3A4 o el flujo de everolimus desde las células intestinales a través de la P-glicoproteína. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de los inhibidores de mTOR tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus si se administran junto con Diltiazem.

Advertencia sobre excipientes

Eritrosina

Incoril AP 120 contiene eritrosina como colorante.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única y dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.
Durante los estudios de toxicidad reproductiva, Diltiazem produjo anomalías esqueléticas, que consistieron principalmente en defectos en las extremidades y en la cola, así como un reducido número de deformaciones vertebrales y costales. Diltiazem también produjo una reducción del peso de las crías y de las tasas de supervivencia en ratones, ratas y conejos a dosis de 5 a 10 veces superiores a la dosis recomendada en humanos. No se observó deterioro de la fertilidad en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg/día.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos muy limitados del uso de Diltiazem en pacientes embarazadas. Se ha demostrado que Diltiazem posee toxicidad reproductiva en ciertas especies animales (ver "Datos preclínicos de seguridad"). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Diltiazem durante

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

el embarazo así como en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia

Diltiazem se excreta por la leche materna en concentraciones similares a las del plasma. Se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con este fármaco. Si el médico considera esencial el uso de Diltiazem, se le aconsejará que evite la lactancia materna e iniciar un método de alimentación alternativo para el lactante.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y de operar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos de Diltiazem sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en las reacciones adversas comunicadas como por ejemplo mareo (frecuente) y malestar general (frecuente), la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada. Por lo tanto es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducción de vehículos, manejar maquinaria peligrosa, etc.), hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas pueden aparecer con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (> 1/1000 a < 1/100); raras (> 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema órgano / clase	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Apetito disminuído, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio		Cambios de humor (incluyendo depresión), estado confusional, alucinación, trastorno de la personalidad, trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea			Síndrome extrapiramidal, amnesia, parestesia, somnolencia, síncope, temblor,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

					mioclonía
Trastornos oculares					Ambliopía, irritación ocular
Trastornos del oído y del laberinto					Acúfenos
Trastornos cardíacos		Bloqueo aurículoventricular (que puede ser de primer, segundo o tercer grado; puede producirse un bloqueo completo de rama), palpitaciones, bradicardia			Bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, extrasístoles, arritmia, angina de pecho paro sinusal
Trastornos vasculares		Rubefacción	Hipotensión ortostática		Vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)
Trastornos gastrointestinales		Constipación, dispepsia, dolor gástrico, náuseas	Vómitos, diarrea	Sequedad de boca	Hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares			Elevación de las enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina)		Hepatitis, enfermedad hepática granulomatosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, erupción		Urticaria	Fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en piel expuesta al sol), edema angioneurótico, eritema multiforme (incluyendo Sindrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), sudoración, dermatitis exfoliativa, pustulosis aguda exantematosa generalizada,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

					ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre, pertequias, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hinchazón articular			Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios					Nicturia, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Ginecomastia, disfunción sexual
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Disnea, epistaxis, congestión nasal. Broncoespasmo (incluyendo agravación del asma).
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de aplicación	Edema periférico	Malestar general, astenia/cansancio			Alteración de la marcha
Exploraciones complementarias					Creatínfosfoquinasa en sangre elevada, Peso aumentado

SOBREDOSIFICACIÓN

Existen pocos datos acerca de la sobredosificación con Diltiazem. Dosis de 300 mg de Diltiazem por vía oral han sido bien toleradas por voluntarios sanos. Para aquellos pacientes en los que se sospecha una sobredosis, se recomienda que debieran estar en observación en una unidad de cuidados coronarios con el equipo adecuado para el tratamiento de cualquier hipotensión y alteraciones circulatorias que puedan ocurrir. Los efectos clínicos de una sobredosis aguda pueden incluir una marcada hipotensión que posiblemente puede producir colapso, bradicardia sinusal con o sin disociación isorrítmica y trastornos de la conducción aurículoventricular (bloqueo AV de primer hasta tercer grado pudiendo producirse un paro cardíaco) e insuficiencia renal. Una complicación reconocida también es la hiperglucemia. La vida media de eliminación de Diltiazem después de una sobredosificación se estima aproximadamente alrededor de 5,5–10,2 horas. En caso de sobredosis o excesiva respuesta, se deben emplear medidas de soporte apropiadas junto a lavado gástrico, administración de carbón activo para reducir la absorción de Diltiazem y diuresis osmótica

Las siguientes medidas deben ser tenidas en cuenta:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Bradicardia: administrar atropina (0,6 a 1,0 mg). Si no hay respuesta al bloqueo vagal se administrará isoproterenol con precaución.
Bloqueo A-V avanzado: tratamiento igual al de la bradicardia. Si el bloqueo se convierte en fijo se debe implantar temporalmente un marcapasos.
Insuficiencia cardíaca: administrar agentes inotrópicos (isoproterenol, dopamina o dobutamina) y diuréticos.
Hipotensión: vasopresores (por ejemplo, dopamina) y administración de glucagón e infusión de gluconato cálcico.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

PRESENTACIÓN:
Incoril AP: envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, triangulares, grabados con la sigla INC AP en una cara y el logo Bagó en la otra cara, color rojo, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.
Incoril AP 120: envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada triangulares, grabados con la sigla INC 120 en una cara y el logo Bagó en la otra cara, color rosa, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 ºC. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **INCORIL AP-INCORIL AP 120** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bagó
Ética al servicio de la salud

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-38174270-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 13 de Junio de 2020

Referencia: EX-2020-31241791 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 16:06:38 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 16:05:32 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO VENTA PÚBLICO

Incoril AP
Diltiazem Clorhidrato 90 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 90 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Lactosa, Punzó 4R, Opadry II YS-30-18056 White(*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 30 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio. Certificado Nro. 37.019.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:
Fecha de Vencimiento:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

<u>NOTA</u>: Los envases conteniendo 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

Incoril AP
Diltiazem Clorhidrato 90 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 90 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Lactosa, Punzó 4R, Opadry II YS-30-18056 White(*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 500 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:
Fecha de Vencimiento:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

NOTA: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.
Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO VENTA PÚBLICO

Incoril AP 120
Diltiazem Clorhidrato 120 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 120 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio; Lactosa, Laca Alumínica Eritrosina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 15 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:
Fecha de Vencimiento:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

NOTA: Los envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

Incoril AP 120
Diltiazem Clorhidrato 120 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 120 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio; Lactosa, Laca Alumínica Eritrosina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 500 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:
Fecha de Vencimiento:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

NOTA: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.
Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO VENTA PÚBLICO

Incoril Monodosis 180
Diltiazem Clorhidrato 180 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 180 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Talco, Lactosa, Laca Alumínica Eritrosina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 15 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:
Fecha de Vencimiento:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

NOTA: Los envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

Incoril Monodosis 180
Diltiazem Clorhidrato 180 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 180 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Talco, Lactosa, Laca Alumínica Eritrosina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 500 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fecha de Vencimiento:

NOTA: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.
Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO VENTA PÚBLICO

Incoril Monodosis 240
Diltiazem Clorhidrato 240 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 240 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Talco, Lactosa, Amaranto, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 15 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:
Fecha de Vencimiento:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

<u>NOTA</u>: Los envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

Incoril Monodosis 240
Diltiazem Clorhidrato 240 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 240 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Talco, Lactosa, Amaranto, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 500 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:
Fecha de Vencimiento:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

NOTA: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.
Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO VENTA PÚBLICO

Incoril Monodosis 300
Diltiazem Clorhidrato 300 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 300 mg. Excipientes: Hipromelosa, Talco, Estearato de Magnesio, Lactosa, Surelease E-7-19010 Clear (*3), Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.
Surelease E-7-19010 Clear (*3) contiene: Aceite de Coco, Etilcelulosa, Ácido Oleico.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 15 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fecha de Vencimiento:

NOTA: Los envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

Incoril Monodosis 300
Diltiazem Clorhidrato 300 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 300 mg. Excipientes: Hipromelosa, Talco, Estearato de Magnesio, Lactosa, Surelease E-7-19010 Clear (*3), Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.
Surelease E-7-19010 Clear (*3) contiene: Aceite de Coco, Etilcelulosa, Ácido Oleico.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 500 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fecha de Vencimiento:

NOTA: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.
Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-38174295-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 13 de Junio de 2020

Referencia: EX-2020-31241791 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 16:05:56 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 16:07:03 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Incoril Monodosis 180 - 240 - 300
Diltiazem Clorhidrato 180 mg - 240 mg - 300 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

Este Medicamento es Libre de Gluten.
Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

1. QUÉ ES INCORIL MONODOSIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR INCORIL MONODOSIS
3. CÓMO USAR INCORIL MONODOSIS
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE INCORIL MONODOSIS
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES INCORIL MONODOSIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Incoril Monodosis contiene el principio activo Diltiazem, el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados antagonistas selectivos de los canales de calcio. Se utiliza para el tratamiento y prevención de la angina de pecho, ya que Diltiazem ensancha (dilata) las arterias del corazón, aumentando el riego sanguíneo y disminuye la necesidad de oxígeno del corazón. Diltiazem también actúa ensanchando los demás vasos sanguíneos del cuerpo, por lo que también se utiliza en el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión).

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR INCORIL MONODOSIS

No tome **Incoril Monodosis** si:

- padece o ha padecido alguna vez alergia a Diltiazem o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- padece algún trastorno del ritmo (arritmia) o de la conducción del corazón, tales como síndrome de disfunción sinusal o bloqueo aurículoventricular de 2do o 3er grado excepto que tenga un marcapaso en funcionamiento, o bradicardia grave (frecuencia cardíaca menor a 40 latidos por minutos).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- padece alguna enfermedad del corazón como insuficiencia del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca con congestión pulmonar.
- presenta presión arterial baja (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- está en tratamiento con dantroleno (relajante muscular, en perfusión intravenosa).
- está tomando un medicamento que contiene ivabradina para el tratamiento de algunas enfermedades del corazón.

No debe administrarse en caso de infarto agudo del corazón complicado (frecuencia cardíaca baja, presión arterial baja severa, insuficiencia en la función del ventrículo izquierdo) o en caso de shock.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Incoril Monodosis si:

- padece afecciones del corazón como insuficiencia del ventrículo izquierdo o trastornos en el ritmo del corazón como bradicardia (pulso cardíaco lento) o bloqueo aurículoventricular de primer grado que se detecta mediante electrocardiograma; o si recibe tratamiento con otros medicamentos utilizados para tratar enfermedades del corazón (beta-bloqueantes, digitálicos) ya que el uso de Diltiazem en estas situaciones puede dar lugar a un pulso y ritmo cardíaco excesivamente lentos (bradicardia).
- va a ser operado o se realizará algún procedimiento que requiera anestesia general. Informe al anestesista que está siendo tratado con Diltiazem.
- presenta hipotensión dado que el tratamiento con Diltiazem puede dar lugar a un descenso excesivo en la presión arterial. Su médico le informará acerca de cómo evitar los síntomas resultantes de la hipotensión y qué medidas tomar si se presenta esos síntomas.
- es un paciente de edad avanzada o si padece una enfermedad de los riñones o del hígado (insuficiencia renal o hepática).
- padece habitualmente constipación o tiene algún factor de riesgo para desarrollar una obstrucción intestinal.
- padece diabetes *mellitus*. Su médico puede requerir realizar un control estricto por el posible aumento de los niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia).

Comunique a su médico si durante el tratamiento con **Incoril Monodosis** presenta reacciones en la piel y cambios del estado de ánimo (incluyendo depresión). Su médico valorará estos síntomas y le indicará las medidas a tomar.

El uso de Diltiazem puede inducir broncoespasmo, incluido el agravamiento del asma, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial pre-existente. También se han comunicado casos después del aumento de la dosis. Comunique a su médico si presenta signos o síntomas de problemas respiratorios durante el tratamiento.

No se recomienda la exposición al sol durante el tratamiento ya que pueden aparecer reacciones de fotosensibilidad (manchas en la piel). Su médico le indicará las medidas a tomar.

Debido al método de liberación prolongada de este medicamento, puede encontrar en las heces la membrana del comprimido. Esto no tiene relevancia y no implica que el comprimido no tenga el efecto terapéutico deseado.

Información importante sobre los componentes de Incoril Monodosis

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche). Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar **Incoril Monodosis**.

Incoril Monodosis 180 contiene eritrosina como colorante.

Uso de Incoril Monodosis con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta médica, suplementos dietarios o derivados de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

hierbas. Es especialmente importante que antes de tomar **Incoril Monodosis**, informe siempre a su médico si está recibiendo alguno de los siguientes medicamentos:
Fármacos contraindicados: dantroleno o ivabradina: el uso simultáneo con Diltiazem está contraindicado (ver "No tome **Incoril Monodosis** si").
Fármacos que pueden aumentar los efectos de Diltiazem al aumentar su concentración en sangre: fluconazol (para tratar infecciones por hongos), eritromicina y otros macrólidos (antibióticos para el tratamiento de infecciones), ritonavir (para el tratamiento de infecciones por virus), amiodarona (para tratar alteraciones en el ritmo del corazón), cimetidina y ranitidina (para disminuir la producción de ácido del estómago).
Fármacos que pueden disminuir los efectos de Diltiazem al reducir su concentración en sangre: fenitoína (para tratar la epilepsia), hierba de San Juan (utilizada en casos de decaimiento, cansancio o alteraciones del sueño), rifampicina (antibiótico).
Fármacos cuyos efectos pueden verse aumentados por Diltiazem, al aumentar sus concentraciones en sangre o al potenciar su efecto: fenitoína, carbamazepina (para tratar la epilepsia), triazolam, midazolam, buspirona (para tratar la ansiedad o como anestésicos), digoxina (para tratar enfermedades del corazón), ciclosporina, sirolimus (para suprimir el sistema inmunitario por ejemplo en trasplantes), metilprednisolona (corticoide utilizado para tratar problemas inflamatorios), simvastatina y lovastatina (medicamentos para disminuir los niveles de colesterol en sangre), teofilina (para tratar el asma u otros problemas respiratorios), medicamentos que reducen la formación de coágulos en la sangre (anticoagulantes orales, tales como acenocumarol o warfarina), rifampicina (antibiótico), medicamentos utilizados para reducir la tensión sanguínea (nitratos, alfa y beta-bloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y para tratar alteraciones en el ritmo del corazón (amiodarona), anestésicos, sales de litio (para el tratamiento de algunas enfermedades mentales), sirolimus, temsirolimus, everolimus (medicamentos que reducen la actividad del sistema inmunológico).

Uso en niños

Incoril Monodosis no debe usarse en niños debido a la falta de información en este grupo de edad.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Este medicamento no debe administrarse a mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo eficaz.
Si está amamantando o tiene intención de amamantar, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se debe tomar este medicamento durante la lactancia, ya que pasa a la leche materna. Si su médico considera esencial la toma de este medicamento, deberá evaluar un método alternativo para alimentar al lactante.

Conducción y uso de máquinas

La capacidad para desarrollar actividades tales como el manejo de maquinaria o la conducción de vehículos, puede verse disminuida, sobre todo al comienzo del tratamiento con Diltiazem. Por lo tanto es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducción de vehículos, manejar maquinaria peligrosa, etc.), hasta no saber cómo responde a Diltiazem.

3. CÓMO USAR INCORIL MONODOSIS

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, debiendo tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le haya indicado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Incoril Monodosis se debe ingerir con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso con agua), preferentemente antes de las comidas y a la misma hora cada día. Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar, partir, triturar o intentar disolver el comprimido.
Como posología media de orientación se recomienda:
Tratamiento de la hipertensión arterial: el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día. La dosis máxima es de 480 mg/día. Su médico podrá iniciar el tratamiento con dosis menores y ajustará la dosis gradualmente hasta obtener la respuesta óptima. El médico le podrá agregar otra medicación para tratar la presión arterial elevada, si fuera necesario.
Tratamiento y prevención de la angina de pecho: el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día. La dosis máxima es de 480 mg/día. Su médico podrá iniciar el tratamiento con dosis menores y ajustará la dosis gradualmente hasta obtener la respuesta óptima. El médico le podrá agregar otra medicación para tratar la angina de pecho, si fuera necesario.
Uso en pacientes de edad avanzada y en pacientes con alguna enfermedad del riñón o del hígado
Su médico debe considerar realizar el ajuste inicial de la dosis con precaución (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
Si toma más Incoril Monodosis del que debe
Si toma más comprimidos de los que debe y experimenta algún efecto adverso (ver "POSIBLES EFECTOS ADVERSOS") informe a su médico. Una dosis demasiado elevada de Diltiazem puede provocar una disminución importante de la presión arterial, enlentecimiento de la frecuencia cardíaca, alteraciones de la conducción del corazón (bloqueo cardíaco) e insuficiencia del corazón.
Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Incoril Monodosis** contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247;*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115;*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

Si olvidó tomar Incoril Monodosis
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Es importante que tome Diltiazem regularmente a la misma hora cada día. Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto pueda. Sin embargo, si ya es casi la hora de la siguiente dosis, no tome el comprimido olvidado.
Si interrumpe el tratamiento con Incoril Monodosis
Su médico le indicará la duración de su tratamiento con **Incoril Monodosis**. No suspenda el tratamiento antes. Si interrumpe el tratamiento con Diltiazem puede sufrir un empeoramiento de su enfermedad.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Incoril Monodosis** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Se han comunicado con Diltiazem los siguientes efectos adversos según las frecuencias detalladas a continuación:
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- edema en los miembros inferiores.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- dolor de cabeza, mareo,
- bloqueo aurículoventricular (un tipo de arritmia), palpitaciones, frecuencia cardíaca lenta (bradicardia),
- enrojecimiento de la piel,
- constipación, indigestión (dispepsia), dolor de estómago, náuseas,
- erupción cutánea,
- hinchazón de las articulaciones,
- cansancio (astenia), fatiga, malestar general.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- nerviosismo, dificultad para conciliar el sueño (insomnio),
- disminución de la presión arterial al incorporarse rápidamente asociada o no con mareos (hipotensión ortostática),
- vómitos, diarrea,
- aumento de los niveles de enzimas del hígado en la sangre.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- sequedad de boca,
- irritación y picazón de la piel (urticaria).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponible):

- disminución de las plaquetas en la sangre (células encargadas de evitar los sangrados),
- disminución del apetito, aumento del azúcar en sangre (hiperglucemia),
- cambios de humor incluyendo depresión confusión, alucinaciones, alteraciones de la personalidad y del sueño,
- alteraciones del movimiento (síndrome extrapiramidal), pérdida de memoria (amnesia), sensación anormal de hormigueo, adormecimiento o ardor (parestesia), somnolencia, pérdida temporal del conocimiento (síncope), temblor, sacudidas repentinas e involuntarias de un músculo o grupo de músculos,
- pérdida parcial de la visión en uno o en los dos ojos (ambliopía), irritación de los ojos,
- zumbido de oído (acúfenos),
- alteraciones en el ritmo o conducción del corazón (bloqueo sinoauricular, paro sinusal), dificultad del corazón para bombear sangre (insuficiencia cardíaca congestiva), latidos rápidos (taquicardia), contracciones cardíacas anormales (extrasístoles ventriculares), latidos irregulares (arritmia), dolor u opresión en el pecho (angina de pecho),
- vasculitis (enfermedades que cursan con inflamación de los vasos sanguíneos),
- inflamación de las encías (hiperplasia gingival),
- congestión nasal, sangrado de la nariz, dificultad para respirar, broncoespasmo, incluyendo agravamiento del asma,
- hepatitis (enfermedad inflamatoria que afecta al hígado), alteración del hígado (enfermedad hepática granulomatosa),
- sensibilidad a la luz (fotosensibilidad), inflamación de garganta, labios y vías respiratorias (edema angioneurótico), eritema multiforme (enfermedad grave de la piel asociada con manchas rojas, ampollas), incluyendo casos raros del síndrome de Stevens-Johnson (reacciones vesiculosas graves de la piel y de las membranas mucosas), necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad descamativa de la piel), sudoración, dermatitis exfoliativa (enrojecimiento cutáneo, picazón, caída del cabello) y dermatitis pustular exantemática generalizada aguda (erupción repentina acompañada de fiebre, con formación de pústulas o lesiones en la superficie de la piel que se caracterizan por ser pequeñas, inflamadas, llenas de pus y similares a una ampolla), pequeñas manchas rojas en la piel (petequias), picazón (prurito),

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- dolor en las articulaciones, dolor en los músculos,
- necesidad de orinar por la noche (nicturia), aumento del número de veces que necesita orinar (poliuria),
- volumen excesivo de las mamas en el hombre (ginecomastia), alteraciones de la función sexual,
- problemas para caminar,
- elevación de la enzima creatinfosfoquinasa (CPK) en los análisis de sangre, aumento de peso.

5. CONSERVACIÓN DE INCORIL MONODOSIS

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Incoril Monodosis

El principio activo es Diltiazem.

Incoril Monodosis 180: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene Diltiazem Clorhidrato 180 mg. Los demás componentes son: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Talco, Lactosa, Laca Alumínica Eritrosina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

Incoril Monodosis 240: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene Diltiazem Clorhidrato 240 mg. Los demás componentes son: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Talco, Lactosa, Amaranto, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

Incoril Monodosis 300: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene Diltiazem Clorhidrato 300 mg. Los demás componentes son: Hipromelosa, Talco, Estearato de Magnesio, Lactosa, Surelease E-7-19010 Clear (*3), Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).

Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.

Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.

Surelease E-7-19010 Clear (*3) contiene: Aceite de Coco, Etilcelulosa, Ácido Oleico.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Aspecto del producto y contenido del envase

Incoril Monodosis 180: Envases conteniendo 15, 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, redondos, color fucsia, grabados con el logo Bagó en una de sus caras y la sigla INC 180 en la otra.

Incoril Monodosis 240: Envases conteniendo 15, 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, redondos, color violáceo, grabados con el logo Bagó en una de sus caras y la sigla INC 240 en la otra.

Incoril Monodosis 300: Envases conteniendo 15, 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, redondos, color blanco, grabados con la sigla INC 300 en una cara y el logo Bagó en la otra.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **INCORIL MONODOSIS** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.
Información para el paciente autorizada por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-49326398-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 29 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-31241791 INF PAC 180-240-300

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.29 18:59:45 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.29 18:59:45 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Incoril Monodosis 180-240-300
Diltiazem Clorhidrato 180 -240 -300 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Incoril Monodosis 180: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 180 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Talco, Lactosa, Laca Alumínica Eritrosina, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Incoril Monodosis 240: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 240 mg. Excipientes: Hipromelosa, Estearato de Magnesio, Talco, Lactosa, Amaranto, Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Incoril Monodosis 300: cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Diltiazem Clorhidrato 300 mg. Excipientes: Hipromelosa, Talco, Estearato de Magnesio, Lactosa, Surelease E-7-19010 Clear (*3), Opadry II YS-30-18056 White (*1), Opadry II YS-19-19054 Clear (*2).
Opadry II YS-30-18056 White (*1) contiene: Lactosa, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina.
Opadry II YS-19-19054 Clear (*2) contiene: Hipromelosa, Triacetina, Maltodextrina.
Surelease E-7-19010 Clear (*3) contiene: Aceite de Coco, Etilcelulosa, Ácido Oleico.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antagonista de los canales de calcio con efecto antianginoso y antihipertensivo. Código ATC: C08DB01.

INDICACIONES
Tratamiento de la hipertensión arterial leve o moderada.
Prevención y tratamiento de la angina de pecho, incluida la secundaria a vasoespasmo coronario (Angina de Prinzmetal).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES
Acción farmacológica
Diltiazem tiene acciones farmacológicas similares a otros antagonistas de los canales de calcio. La acción fisiológica principal de Diltiazem es la inhibición del flujo de calcio extracelular a través de los canales lentos de calcio de las membranas de las células miocárdicas y las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, reduciendo la concentración de calcio intracelular, sin modificar su concentración sérica. Al inhibir este flujo, Diltiazem inhibe los procesos de contractilidad del corazón y del sistema vascular, dilatando las arterias coronarias principales y las arterias sistémicas. Diltiazem posee también

IF-2020-49326582-APN-DERM#ANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cierto efecto inhibidor sobre el sistema de conducción cardíaco. Como consecuencia, puede producir frecuentemente bradicardia, prolongación del intervalo PR y bloqueo aurículo-ventricular (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 intra-auricular e intra-ventricular.
El efecto antianginoso de Diltiazem es debido fundamentalmente a la mejora en el aporte de oxígeno al miocardio (por su efecto vasodilatador de las arterias coronarias) y en menor medida a la disminución de la demanda miocárdica de oxígeno (por la disminución de la frecuencia y contractilidad cardíaca, y por consiguiente del gasto cardíaco). El efecto antihipertensivo de Diltiazem se produce principalmente por relajación del músculo liso vascular y la disminución consecuente de las resistencias vasculares periféricas, sin producir generalmente taquicardia refleja. La magnitud de su efecto antihipertensivo es directamente proporcional al grado de hipertensión.

Farmacocinética

Absorción

Incoril Monodosis 180, 240 y **300** (Diltiazem 180, 240 y 300 mg respectivamente) fueron desarrollados en base a una matriz hidrofílica de liberación prolongada que permite, con 1 toma única diaria, obtener el efecto farmacológico deseado durante 24 horas.
Aproximadamente un 90% de la dosis oral de Diltiazem se absorbe en el tracto gastrointestinal. Debido a un importante metabolismo de primer paso en el hígado, la biodisponibilidad absoluta es de un 40% comparada con la dosis intravenosa.
La cinética de Diltiazem es lineal hasta 60 mg administrados en dosis únicas. La linealidad dosis-concentración se pierde a partir de dosis por encima de 60 mg.

Distribución

El 70-80% de Diltiazem se encuentra unido a proteínas plasmáticas y esta unión no se ve alterada por las concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, fenilbutazona, ácido salicílico, propranolol o warfarina. Diltiazem es lipofílico y tiene un elevado volumen de distribución. El resultado habitual de los estudios se sitúa en el rango de 3-8 l/kg.

Metabolismo o Biotransformación

Diltiazem se metaboliza extensamente en el hígado. El metabolito predominante es el N-monodesmetil diltiazem seguido cuantitativamente por el metabolito desacetil diltiazem (10-25%). La actividad farmacológica de los metabolitos N-monodesmetil diltiazem y desacetil diltiazem es del 20% y 25-50% de la de Diltiazem, respectivamente. Es esperable que la biotransformación de Diltiazem esté disminuida en caso de alteración grave de la función hepática. Estos metabolitos se convierten en conjugados, generalmente en glucorónidos o sulfatos.

Eliminación

Diltiazem se excreta en forma de sus metabolitos (cerca del 25%) y en forma no metabolizada (cerca del 2-4%) por la orina mientras que el 60% se excreta por las heces. La vida media de eliminación es de 3,5 a 4,5 horas.
Diltiazem se excreta en la leche materna, y la concentración es aproximadamente igual a la del suero. A pesar de que el período de la vida media de eliminación no cambia con la administración de dosis orales repetidas, Diltiazem y también su metabolito desacetil diltiazem muestran una ligera acumulación en el plasma.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia hepática y renal

La disminución del metabolismo de primer paso en pacientes de edad avanzada provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio. La vida media de eliminación puede estar aumentada en pacientes de edad avanzada, pero no se modifica en

IF-2020-49326582-APN-DERM#ANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes con insuficiencia renal. Las concentraciones plasmáticas de Diltiazem también tienen una tendencia a ser más elevadas en caso de cirrosis hepática debido a la alteración del metabolismo oxidativo.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de Diltiazem se establece individualmente para cada paciente de acuerdo al cuadro clínico y según criterio médico.

Posología media de orientación:

-Tratamiento de la hipertensión arterial: aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día. La dosis máxima es de 480 mg/día. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de entre 120-180 mg al día incrementando paulatinamente la dosis diaria, hasta obtener el efecto terapéutico deseado de acuerdo a la necesidad de cada paciente. El efecto antihipertensivo máximo se observa normalmente a los 14 días de tratamiento continuado, lo cual deberá ser tenido en cuenta ante la necesidad de ajustes posológicos. El uso de Diltiazem con otro agente antihipertensivo puede producir un efecto antihipertensivo aditivo (ver "Interacciones medicamentosas"). Asimismo, el uso concomitante de Diltiazem u otro antihipertensivo, puede requerir un ajuste de dosis.

-Prevención y tratamiento de la angina de pecho: aunque cada paciente puede responder a una dosis diferente, el rango de dosis de mantenimiento se encuentra entre 180 y 360 mg/día. En la angina inestable se pueden llegar a administrar dosis de hasta 480 mg/día. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis inicial de 120 mg al día y ajustar la dosis a las necesidades de cada paciente a intervalos de uno o dos días hasta obtener la respuesta óptima. De ser necesario pueden utilizarse en forma conjunta, otros antianginosos como nitroglicerina por vía sublingual, nitratos de acción corta y prolongada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Como consecuencia de la disminución de la biotransformación hepática, el grado de unión a proteínas y la mayor sensibilidad al efecto hipotensor en estos pacientes, se puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de Diltiazem, y de su efecto, por lo que se recomienda que el ajuste inicial de la dosis se haga con precaución (ver "Farmacocinética" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Pacientes con insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Diltiazem se metaboliza por el hígado (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES"). Si fuese necesario administrar Diltiazem en un paciente con insuficiencia hepática, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

No hay datos disponibles sobre la necesidad de realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que Diltiazem se elimina mayoritariamente por vía renal podría producirse una acumulación de los metabolitos activos, por este motivo, el ajuste inicial de la dosis deberá realizarse con precaución (ver "Farmacocinética" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Población pediátrica

Puesto que no se ha establecido la eficacia y seguridad de uso de Diltiazem en niños, este medicamento no debe utilizarse en esta población.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Modo de administración
Incoril Monodosis se debe administrar por vía oral con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso con agua), preferentemente antes de las comidas y a la misma hora cada día, sin masticar, partir, triturar o intentar disolver el Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada.

CONTRAINDICACIONES
- Antecedentes de hipersensibilidad al Diltiazem o a algún componente de la formulación.
- Síndrome de disfunción sinusal excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bradicardia severa (inferior a 40 latidos por minutos).
- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg).
- Shock.
- Uso concomitante con dantroleno (perfusión) (ver "Interacciones medicamentosas").
- Combinación con ivabradina (ver "Interacciones medicamentosas").
- Infarto agudo de miocardio complicado (bradicardia, hipotensión severa, insuficiencia ventricular izquierda).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Diltiazem prolonga los períodos refractarios del nodo AV sin prolongar significativamente el tiempo de recuperación sinusal, excepto en pacientes con enfermedad del nodo sinusal. En raras ocasiones este efecto puede dar lugar a bradicardia (especialmente en pacientes con enfermedad del nodo sinusal) o bloqueo AV de segundo o tercer grado. El uso concomitante de beta-bloqueantes o digitálicos puede dar lugar a efectos aditivos sobre la conducción cardiaca (ver " Interacciones medicamentosas"). Durante el tratamiento con Diltiazem, se recomienda controlar regularmente el ritmo cardíaco, el cual no debe descender por debajo de 40 latidos/minuto.
Es necesario un estrecho seguimiento en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda, bradicardia (debido a un mayor riesgo de agravamiento de la patología) o con bloqueo auriculoventricular de primer grado detectado mediante electrocardiograma (debido a un mayor riesgo de agravamiento y raramente de bloqueo completo).
Antes de la administración de anestesia general, se debe informar al anestesista que el paciente está siendo tratado con Diltiazem. La depresión de la contractilidad, conducción y automatismo cardíaco, así como la vasodilatación asociada con anestésicos, pueden ser potenciadas por los antagonistas de canales de calcio.
Aunque en preparaciones de tejidos animales aislados, Diltiazem tiene un efecto inotrópico negativo, los estudios hemodinámicos realizados en humanos con función ventricular normal no han mostrado una reducción del índice cardíaco ni efectos negativos uniformes sobre la contractilidad (dP/dt). Se debe tener precaución cuando se utilice Diltiazem en pacientes con alteración de la función ventricular, ya que la experiencia con este medicamento, en monoterapia o en combinación con beta-bloqueantes, es muy limitada en este tipo de pacientes.
El descenso de la tensión arterial asociado al tratamiento con Diltiazem puede dar lugar, en ocasiones, a hipotensión sintomática.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática se puede observar una elevación de las concentraciones plasmáticas de Diltiazem. Las contraindicaciones y precauciones deben ser cuidadosamente observadas y se debe llevar a cabo una monitorización estricta al comienzo del tratamiento, particularmente de la frecuencia cardíaca.
Diltiazem presenta un importante metabolismo hepático, excretándose por los riñones así como por la bilis. Al igual que con otros fármacos administrados durante períodos prolongados de tiempo, los parámetros de laboratorio deben controlarse de forma regular.
Los agentes antagonistas de canales de calcio, como Diltiazem pueden estar asociados con cambios de humor, incluyendo depresión.
Al igual que ocurre con otros antagonistas de los canales del calcio, Diltiazem tiene un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal. Por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar una obstrucción intestinal.
Es necesario un control riguroso en pacientes con diabetes *mellitus* latente o manifiesta por un posible aumento de glucosa en sangre (ver "REACCIONES ADVERSAS").
Las alteraciones dermatológicas pueden ser transitorias y desaparecer a pesar de continuar el tratamiento con Diltiazem. No obstante, también se han comunicado en raras ocasiones algunos casos de erupciones cutáneas que han progresado a eritema multiforme y/o dermatitis exfoliativa (necrólisis epidérmica). Si una reacción dermatológica persiste, el fármaco deberá ser retirado (ver "REACCIONES ADVERSAS").
En raras ocasiones se han observado elevaciones significativas de enzimas como fosfatasa alcalina, láctico-deshidrogenasa (LDH), glutámico-oxalacética transaminasa (GOT), glutámico-pirúvica transaminasa (GPT), así como otras alteraciones sugestivas de daño hepático agudo. Estas reacciones habitualmente han sido reversibles al interrumpir el tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS"). .
El uso de Diltiazem puede inducir broncoespasmo, incluido el agravamiento del asma, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial preexistente (ver "REACCIONES ADVERSAS"). También se han notificado casos después del aumento de la dosis. Se debe controlar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de insuficiencia respiratoria durante el tratamiento con Diltiazem.
Residuos procedentes de las formulaciones de liberación prolongada de **Incoril Monodosis** pueden pasar a las deposiciones del paciente; sin embargo, este hallazgo no tiene relevancia clínica.

Interacciones medicamentosas

Uso concomitante contraindicado con:

Dantroleno: estudios en animales han mostrado que el uso combinado de Diltiazem y dantroleno en animales puede causar colapso cardiovascular. Dantroleno puede aumentar la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico e hiperpotasemia, resultando en efectos aditivos o sinérgicos sobre el descenso de la presión arterial y/o frecuencia cardíaca, por lo que está contraindicada la administración conjunta de dantroleno y Diltiazem (ver "CONTRAINDICACIONES").
Ivabradina: El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al descenso adicional en la frecuencia cardíaca de Diltiazem con ivabradina (ver "CONTRAINDICACIONES").

Efectos de Diltiazem sobre la farmacocinética de otros fármacos:

Fármacos sustratos del CYP3A4: estudios específicos con buspirona, triazolam, fenitoína, ciclosporina, sirolimus, metilprednisolona, simvastatina y lovastatina, así como notificaciones

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de casos de interacción con fenitoína, carbamazepina, warfarina, teofilina o digoxina han mostrado la inhibición sobre el CYP3A4 (ver más adelante).
Buspirona: en un estudio de interacción, Diltiazem aumentó en 3,4 veces la concentración máxima de buspirona y también el área bajo la curva (ABC) de manera significativa cuando ambos fármacos se administraron de manera conjunta, aumentando significativamente el efecto farmacológico y la incidencia de efectos adversos con buspirona.
Amiodarona, digitálicos: su uso combinado puede conllevar un aumento del riesgo de bradicardia. En dos estudios de interacción, Diltiazem aumentó en un 46-50% el ABC de digoxina, mientras que un tercero no mostró interacción significativa entre ambos fármacos. En cualquier caso, la administración simultánea de ambos fármacos puede tener un efecto sinérgico en la reducción del ritmo cardíaco y la presión arterial. Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando se inicie, modifique o interrumpa el tratamiento con Diltiazem, con el objetivo de evitar sobre o infra-digitalización. Se recomienda precaución cuando estos medicamentos se combinan con Diltiazem, especialmente en pacientes de edad avanzada y cuando se utilizan dosis elevadas.
Otros antiarrítmicos: Dado que Diltiazem tiene propiedades antiarrítmicas, no se recomienda el uso concomitante con otros antiarrítmicos (riesgo aditivo de sufrir un aumento de los efectos adversos cardíacos). Esta combinación solo debe utilizarse bajo una estrecha monitorización clínica y del electrocardiograma (ECG).
Inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus): Diltiazem aumenta los niveles de ciclosporina circulante. Se ha observado una interacción significativa entre Diltiazem y ciclosporina en pacientes con trasplante renal o cardíaco que recibieron los dos fármacos concomitantemente. Estos pacientes necesitaron una reducción de la dosis de ciclosporina entre el 15-48% para mantener las concentraciones valle en niveles similares a las obtenidas previamente a la adición del Diltiazem. En otro estudio de interacción, Diltiazem aumentó en un 60% el ABC de sirolimus cuando ambos fármacos se administraron de manera concomitante. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de ciclosporina o sirolimus que se requiere para obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas, controlando la función renal y los niveles de inmunosupresor circulante. El uso conjunto de estos fármacos de manera concomitante con Diltiazem requiere un ajuste de dosis cuidadoso del inmunosupresor, especialmente cuando se inicia, ajusta o discontinúa el tratamiento con Diltiazem.
Otros fármacos sustratos del CYP3A4: Diltiazem puede inhibir el metabolismo de carbamazepina, teofilina, warfarina y rifampicina, con el consiguiente aumento los niveles plasmáticos y por consiguiente del riesgo de toxicidad de estos fármacos. Se recomienda precaución y una estrecha monitorización de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos cuando se administre Diltiazem conjuntamente con estos fármacos y si fuera necesario un ajuste de la dosis.
Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de Diltiazem:
Fármacos inhibidores o inductores del CYP3A4: dado que Diltiazem se metaboliza a través del CYP3A4 y que cimetidina (inhibidor enzimático del CYP3A4), aumentó los niveles plasmáticos de Diltiazem en un estudio (ver a continuación), no puede descartarse que otros inhibidores del CYP3A4, tales como fluconazol y otros antifúngicos, eritromicina y otros macrólidos, ritonavir y amiodarona puedan aumentar los niveles plasmáticos y los efectos farmacológicos de Diltiazem.
Asimismo, debido a que rifampicina inhibe el metabolismo de algunos calcio antagonistas, no puede descartarse que los inductores del CYP3A4, tales como rifampicina, fenitoína, o *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), puedan disminuir los niveles plasmáticos y los efectos farmacológicos de Diltiazem, especialmente al iniciar el tratamiento con estos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

medicamentos (rifampicina). Debe vigilarse al paciente cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con estos medicamentos (rifampicina).
Antagonistas H2: se observó un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas máximas de Diltiazem (58%) y el ABC (53%) tras una semana de tratamiento con cimetidina a dosis de 1200 mg/día y Diltiazem a dosis de 60 mg/día. La ranitidina produjo menores incrementos de forma no significativa. El efecto puede deberse a la inhibición por la cimetidina del citocromo hepático P-450, sistema enzimático probablemente responsable del metabolismo de primer paso de Diltiazem. En aquellos pacientes tratados con Diltiazem en los que se inicie o interrumpa el tratamiento con antagonistas H2 deberán controlarse los efectos farmacológicos de Diltiazem. En estos pacientes puede ser necesario modificar las dosis de Diltiazem.
Interacciones farmacodinámicas:
Fármacos que pueden afectar la conducción y/o contractilidad cardíaca: cuando Diltiazem sea administrado concomitantemente con otros fármacos que puedan afectar la conducción (por ejemplo, beta-bloqueantes, amiodarona) y/o contractilidad cardíaca, se recomienda la realización de un ajuste de dosis cuidadoso y estrecha monitorización clínica y electrocardiográfica, debido al riesgo aumentado de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica.
Nitratos: durante el tratamiento con Diltiazem puede administrarse nitroglicerina sublingual cuando ésta sea requerida, así como, nitratos de corta o larga duración de acción, pero cuando se administren estos últimos deberá controlarse adecuadamente los incrementos de dosis, por el posible aumento de los efectos hipotensores y de mareos (efecto vasodilatador) aditivos.
Otros antihipertensivos: debe monitorizarse regularmente los pacientes que reciben alfa- y beta-bloqueantes, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o otros agentes antihipertensivos. Podría existir un efecto antihipertensivo aditivo cuando se utiliza con alfa-bloqueantes. El tratamiento concomitante con alfa-bloqueantes puede producir o agravar la hipotensión. La combinación de Diltiazem con alfa-bloqueantes solo debe ser considerada bajo una estrecha vigilancia de la presión arterial.
El tratamiento concomitante con beta-bloqueantes puede producir trastornos del ritmo (marcada bradicardia, pausa sinusal), alteraciones de la conducción sinoauricular y aurículoventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Esta combinación solo debe utilizarse bajo cuidadoso control médico y monitorizando el ECG, especialmente al inicio del tratamiento.
Anestésicos: los antagonistas del calcio pueden potenciar los efectos vasodilatadores de los anestésicos así como su efecto sobre la depresión de la contractilidad, conducción o automatismo cardíacos. Las dosis deben ajustarse cuando se empleen de forma conjunta calcio-antagonistas y anestésicos.
Litio: se han comunicado cuadros psicóticos en pacientes en tratamiento con sales de litio a los que se administró Diltiazem de manera conjunta. Aunque el mecanismo de esta interacción no está totalmente elucidado, dicha interacción puede ser debida a un efecto sinérgico de ambos fármacos sobre los canales de calcio a nivel del sistema nervioso central. Existe riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por el litio.
Información general a tener en cuenta:
Debido a los potenciales efectos aditivos, el empleo de Diltiazem de forma concomitante a otros fármacos con acción sobre la contractilidad y/o conducción cardíaca, deberá realizarse bajo control médico y ajustando las dosis de forma progresiva.
Debe tenerse precaución cuando se administre Diltiazem a enfermos polimedicados.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efecto sobre el metabolismo mediado por el CYP3A4: Diltiazem se metaboliza a través del citocromo P-450 CYP3A4-oxidasa de función mixta. Diltiazem puede inhibir competitivamente el metabolismo de otros fármacos que se metabolizan por la misma ruta de biotransformación, incrementando así sus concentraciones en plasma. Se ha documentado un aumento moderado (menos de 2 veces) de la concentración plasmática de Diltiazem en casos de administración concomitante con un inhibidor más potente del CYP3A4. El grado de interacción y potenciación de efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP3A4. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Diltiazem de forma concomitante a fármacos con similar metabolismo, especialmente aquellos con estrecho margen terapéutico o en pacientes con afectación renal y/o hepática, la dosis de estos deberá ajustarse al objeto de mantener unos niveles terapéuticos adecuados.
Benzodiazepinas (midazolam, triazolam): Diltiazem aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de midazolam y triazolam y prolonga su vida media. Debe tenerse especial precaución cuando se prescriben benzodiacepinas de acción corta metabolizadas por el CYP3A4 en pacientes que reciben Diltiazem.
Corticosteroides (metilprednisolona): inhibición del metabolismo de metilprednisolona (CYP3A4) y de la P-glucoproteína: Debe vigilarse al paciente cuando se inicie el tratamiento con metilprednisolona. Puede ser necesario un ajuste de dosis. Diltiazem aumentó el efecto de supresión adrenal de la metilprednisolona.
Estatinas (simvastatina, lovastatina): Diltiazem es un inhibidor de la CYP3A4 y ha demostrado que aumenta significativamente el ABC de algunas estatinas. El riesgo de miopatía y rabdomiolísis por estatinas metabolizadas por CYP3A4 puede estar aumentado con el uso concomitante de Diltiazem. En estudios de interacción con simvastatina, lovastatina o pravastatina, Diltiazem aumentó en 5 veces el ABC de simvastatina y en 3,5 veces el ABC de lovastatina, probablemente debido a inhibición del CYP3A4, mientras que no afectó la farmacocinética de pravastatina (no metabolizada significativamente por el CYP3A4). Cuando sea posible debe utilizarse una estatina no metabolizada a través del CYP3A4 junto con Diltiazem, de otra forma es necesario iniciar la estatina a la dosis más baja que sea efectiva, y el paciente debe ser monitorizado para detectar posibles signos y síntomas de una potencial toxicidad por estatinas.
Inhibidores de la diana de Rapamicina en las células de mamífero (mTOR): La Cmáx y el ABC de Sirolimus (sustrato del CYP3A4) aumentaron 1,4 y 1,6 veces, respectivamente, tras la administración oral concomitante de 10 mg de sirolimus solución oral con 120 mg de Diltiazem. Diltiazem puede aumentar las concentraciones sanguíneas de everolimus al reducir su metabolismo a través del CYP3A4 o el flujo de everolimus desde las células intestinales a través de la P-glicoproteína. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de los inhibidores de mTOR tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus si se administran junto con Diltiazem.

Advertencia sobre excipientes

Eritrosina

Incoril Monodosis 180 contienen eritrosina como colorante.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única y dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.
Durante los estudios de toxicidad reproductiva, Diltiazem produjo anomalías esqueléticas, que consistieron principalmente en defectos en las extremidades y en la cola, así como un reducido número de deformaciones vertebrales y costales. Diltiazem también produjo una

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

reducción del peso de las crías y de las tasas de supervivencia en ratones, ratas y conejos a dosis de 5 a 10 veces superiores a la dosis recomendada en humanos. No se observó deterioro de la fertilidad en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg/día.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos muy limitados del uso de Diltiazem en pacientes embarazadas. Se ha demostrado que Diltiazem posee toxicidad reproductiva en ciertas especies animales (ver "Datos preclínicos de seguridad"). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Diltiazem durante el embarazo así como en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia

Diltiazem se excreta por la leche materna en concentraciones similares a las del plasma. Se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con este fármaco. Si el médico considera esencial el uso de Diltiazem, se le aconsejará que evite la lactancia materna e iniciar un método de alimentación alternativo para el lactante.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y de operar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos de Diltiazem sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en las reacciones adversas comunicadas como por ejemplo mareo (frecuente) y malestar general (frecuente), la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada. Por lo tanto es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducción de vehículos, manejar maquinaria peligrosa, etc.), hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas pueden aparecer con las siguientes frecuencias: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (> 1/1000 a < 1/100); raras (> 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema órgano / clase	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Apetito disminuído, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos			Nerviosismo, insomnio		Cambios de humor (incluyendo depresión), estado confusional, alucinación, trastorno

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

					de la personalidad, trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea			Síndrome extrapiramidal, amnesia, parestesia, somnolencia, síncope, temblor, mioclonía
Trastornos oculares					Ambliopía, irritación ocular
Trastornos del oído y del laberinto					Acúfenos
Trastornos cardíacos		Bloqueo aurículoventricular (que puede ser de primer, segundo o tercer grado; puede producirse un bloqueo completo de rama), palpitaciones, bradicardia			Bloqueo sinoauricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, extrasístoles, arritmia, angina de pecho paro sinusal
Trastornos vasculares		Rubefacción	Hipotensión ortostática		Vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)
Trastornos gastrointestinales		Constipación, dispepsia, dolor gástrico, náuseas	Vómitos, diarrea	Sequedad de boca	Hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares			Elevación de las enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina)		Hepatitis, enfermedad hepática granulomatosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, erupción		Urticaria	Fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en piel expuesta al sol), edema angioneurótico, eritema multiforme (incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

					necrólisis epidérmica tóxica), sudoración, dermatitis exfoliativa, pustulosis aguda exantematosa generalizada, ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre, pertequias, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hinchazón articular			Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios					Nicturia, poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Ginecomastia, disfunción sexual
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Disnea, epistaxis, congestión nasal. Broncoespasmo (incluyendo agravación del asma).
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de aplicación	Edema periférico	Malestar general, astenia / cansancio			Alteración de la marcha
Exploraciones complementarias					Creatínfosfoquinasa en sangre elevada, Peso aumentado

SOBREDOSIFICACIÓN

Existen pocos datos acerca de la sobredosificación con Diltiazem. Dosis de 300 mg de Diltiazem por vía oral han sido bien toleradas por voluntarios sanos. Para aquellos pacientes en los que se sospecha una sobredosis, se recomienda que debieran estar en observación en una unidad de cuidados coronarios con el equipo adecuado para el tratamiento de cualquier hi-

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

potensión y alteraciones circulatorias que puedan ocurrir. Los efectos clínicos de una sobredosis aguda pueden incluir una marcada hipotensión que posiblemente puede producir colapso, bradicardia sinusal con o sin disociación isorrítmica y trastornos de la conducción aurículoventricular (bloqueo AV de primer hasta tercer grado pudiendo producirse un paro cardíaco) e insuficiencia renal. Una complicación reconocida también es la hiperglucemia. La vida media de eliminación de Diltiazem después de una sobredosificación se estima aproximadamente alrededor de 5,5–10,2 horas. En caso de sobredosis o excesiva respuesta, se deben emplear medidas de soporte apropiadas junto a lavado gástrico, administración de carbón activo para reducir la absorción de Diltiazem y diuresis osmótica.

Las siguientes medidas deben ser tenidas en cuenta:

Bradicardia: administrar atropina (0,6 a 1,0 mg). Si no hay respuesta al bloqueo vagal se administrará isoproterenol con precaución.

Bloqueo A-V avanzado: tratamiento igual al de la bradicardia. Si el bloqueo se convierte en fijo se debe implantar temporalmente un marcapasos.

Insuficiencia cardíaca: administrar agentes inotrópicos (isoproterenol, dopamina o dobutamina) y diuréticos.

Hipotensión: vasopresores (por ejemplo, dopamina) y administración de glucagón e infusión de gluconato cálcico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

PRESENTACIÓN:

Incoril Monodosis 180: Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, redondos, color fucsia, grabados con el logo Bagó en una de sus caras y la sigla INC 180 en la otra, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Incoril Monodosis 240: Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, redondos, color violáceo, grabados con el logo Bagó en una de sus caras y la sigla INC 240 en la otra, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Incoril Monodosis 300: Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, redondos, color blanco, grabados con la sigla INC 300 en una cara y el logo Bagó en la otra, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 ºC. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **INCORIL MONODOSIS** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 37.019.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-49326582-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 29 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-31241791 PROSP 180-240-300

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.29 19:00:22 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.29 19:00:24 -03:00