



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-11012098-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-11012098-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ACALIX D / DILTIAZEM – HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS, DILTIAZEM CLORHIDRATO 150,0 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; aprobado por Certificado N° 47.676.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada ACALIX D / DILTIAZEM – HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON MICROGRANULOS, DILTIAZEM CLORHIDRATO 150,0 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-89237818-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.676 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-11012098-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.09.28 17:07:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.28 17:07:40 -03:00

ACALIX D
DILTIAZEM + HIDROCLOROTIAZIDA
Cápsulas con microgránulos 150/12,5 mg

Fórmula:

Cada cápsula con microgránulos contiene: Diltiazem clorhidrato 150,0 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg, Etilcelulosa 4,2 mg, Gelatina 4,7 mg, Azúcar 40,5 mg, Almidón de maíz 72,1 mg, Talco 40,3 mg, Dióxido de Titanio 8,4 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 4,5 mg, Acetato de Celulosa 17,2 mg, Polietilenglicol 6000 3,9 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

ACALIX D es la asociación de Diltiazem e Hidroclorotiazida. El Diltiazem es un antagonista del calcio, que restringe la entrada de iones calcio a través de los canales lentos y reduce la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. La reducción de la cantidad de calcio intracelular disponible se traduce en a) reducción del consumo miocárdico de oxígeno; b) dilatación de las arterias coronarias; c) vasodilatación periférica leve; d) efecto dromotrópico negativo y e) leve reducción o no alteración de la frecuencia cardíaca. El efecto antihipertensivo del Diltiazem se debe a reducción de la resistencia periférica. El mecanismo de acción antihipertensiva de los diuréticos no es bien conocido. Los diuréticos disminuyen el volumen extracelular y el volumen minuto, sin embargo, los efectos hipotensores a largo plazo se deben a disminución de la resistencia vascular.

Farmacocinética: En las cápsulas con microgránulos de ACALIX D la hidroclorotiazida se presenta para absorción inmediata, mientras que el Diltiazem se presenta bajo una forma de liberación controlada para proveer concentraciones plasmáticas terapéuticamente efectivas durante las 24 horas.

La Hidroclorotiazida se absorbe rápida y completamente en el tracto digestivo y presenta una biodisponibilidad de alrededor del 55 al 70%. La vida media plasmática es de alrededor



de 5 horas con una fase terminal prolongada; su vida media biológica es de alrededor de 15 horas. Se elimina sin cambios en la orina.

El Diltiazem se absorbe completamente, pero presenta una biodisponibilidad baja por presentar un extenso metabolismo de primer paso. Este proceso es saturable con dosis elevadas, resultando en una acumulación no lineal y concentraciones elevadas en el estado estable. La saturación se encuentra reducida con ACALIX D debido a que el Diltiazem se presenta en una forma de liberación retardada, eliminándose las elevadas concentraciones máximas de la fase de absorción. Esto permite la administración una vez por día.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión leve a moderada en pacientes que no han respondido a la monoterapia y que han presentado una respuesta terapéutica adecuada al tratamiento conjunto con dosis similares de Diltiazem e Hidroclorotiazida administrados por separado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis habitual es de 2 cápsulas con microgránulos, una vez por día, preferentemente a la mañana.

Las cápsulas con microgránulos deben ingerirse enteras, sin masticar.

Los pacientes ancianos no requieren modificación de la dosis. Sin embargo, debe administrarse con precaución y descartar la presencia de alteración del balance hidroelectrolítico y/o alteración de la función renal (clearance de creatinina < 30 ml/minuto).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la Hidroclorotiazida o a otros derivados de las sulfonamidas. Anuria, enfermedad de Addison, insuficiencia renal o hepática severas, hipercalcemia y pacientes en tratamiento con litio. Pacientes con bradicardia (menos de 50 latidos por minuto), bloqueo de segundo o tercer grado, síndrome del nodo enfermo, insuficiencia cardíaca descompensada, pacientes con disfunción ventricular izquierda post infarto de miocardio. Uso concurrente con infusión de dantrolene (riesgo de fibrilación ventricular). Embarazo y lactancia (ver Precauciones y Advertencias). Niños.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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

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

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

El Diltiazem se metaboliza extensamente en el hígado y es excretado por los riñones y en la bilis. Como ocurre con otras drogas administradas durante períodos prolongados, es recomendable monitorear los parámetros de laboratorio de las funciones hepática y renal a intervalos regulares.

Las reacciones dermatológicas ocasionadas por el Diltiazem pueden ser transitorias y desaparecer a pesar del uso continuado de ACALIX D. Sin embargo, también se informaron con poca frecuencia erupciones cutáneas progresivas. Si la reacción dermatológica persistiera debe interrumpirse la administración ACALIX D.

El uso continuo y prolongado en el tiempo con diuréticos tiazídicos, podría incrementar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico. Se informará a los pacientes tratados con Acalix

D del riesgo de cáncer de piel no melanocítico, y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas, y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de Acalix D en pacientes que hayan experimentado previamente un carcinoma de piel no melanocítico.

Debe administrarse con precaución en pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática o con alteración del balance de agua o electrolitos, en los cuales las alteraciones aun leves del balance hidroelectrolítico pueden precipitar el coma hepático.

En pacientes con cirrosis o con el uso prolongado se puede desarrollar hipokalemia. La deshidratación en pacientes edematosos lleva a un incremento de la sensibilidad a los efectos de las tiazidas causando hiponatremia.

Las tiazidas pueden disminuir la unión proteica del iodo plasmático sin signos de trastornos tiroideos y pueden alterar los resultados de las pruebas de función paratiroidea.

Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa y pueden hacer necesario el ajuste de la dosis de antidiabéticos orales y de insulina. El tratamiento con tiazidas puede asociarse a aumentos del colesterol y los triglicéridos plasmáticos. Puede existir exacerbación de los episodios de gota en pacientes con antecedentes familiares. También se ha informado la posibilidad de exacerbación o activación del lupus sistémico eritematoso.

Embarazo: ACALIX D está contraindicado en el embarazo. La administración a mujeres en edad fértil está condicionada a la implementación de medidas de contracepción eficaces.

Lactancia: ACALIX D no debe ser administrado a mujeres que se encuentren amamantando. Si el médico considerara que el uso de ACALIX D es esencial para la madre, deberá considerar la posibilidad de interrupción de la lactancia.

Uso pediátrico: No existe experiencia suficiente sobre la eficacia y seguridad de ACALIX D en niños, por lo tanto, su uso está contraindicado.

Uso geriátrico: Administrar con precaución y descartar la presencia de alteración del balance hidroelectrolítico y/o alteración de la función renal (clearance de creatinina < 30 ml/minuto).

Interacciones medicamentosas:

Diltiazem:

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

Como ocurre con todas las drogas, se recomienda actuar con cautela al tratar a pacientes con medicaciones múltiples. El Diltiazem sufre biotransformación por acción de la oxidasa de función mixta del citocromo P-450. La administración de ACALIX D en forma concomitante con otras drogas que siguen la misma vía de biotransformación puede resultar en una inhibición competitiva del metabolismo. Especialmente en pacientes con deterioro renal y/o hepático, puede ser necesario ajustar las dosis de drogas que se metabolizan de manera similar, en particular aquellas de bajo índice terapéutico, al iniciar o suspender la administración concomitante de Diltiazem, para mantener los niveles sanguíneos terapéuticos óptimos.

Beta-bloqueantes: Los datos clínicos disponibles sugieren que el uso concomitante de Diltiazem y beta-bloqueantes, por lo general, se tolera bien, pero los datos disponibles no son suficientes para predecir los efectos del tratamiento concomitante en pacientes con disfunción ventricular izquierda o anomalías de la conducción cardíaca.

El Diltiazem puede aumentar la biodisponibilidad del propranolol. Por lo tanto, puede estar justificado el ajuste de la dosis de este beta-bloqueante.

Cimetidina: La cimetidina puede aumentar las concentraciones plasmáticas máximas y el área bajo la curva de Diltiazem. Los pacientes bajo tratamiento con ACALIX D deben ser controlados al iniciar y discontinuar el tratamiento con cimetidina pues puede estar justificado un ajuste de la dosis de ACALIX D.

Digitálicos: Se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de digoxina al iniciar, ajustar y discontinuar el tratamiento con ACALIX D para evitar una posible sobre o subdigitalización.

Anestésicos: Los antagonistas del calcio pueden potenciar la depresión de la contractilidad, conductividad y automaticidad cardíaca, así como la dilatación vascular ocasionada por los anestésicos. Los anestésicos y los antagonistas del calcio deben ser cuidadosamente

titulados cuando se los emplee concomitantemente.

Ciclosporina: El Diltiazem puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. Monitorear las concentraciones de ciclosporina, especialmente al iniciar, ajustar o discontinuar el tratamiento con Diltiazem. No se ha evaluado el efecto de la ciclosporina sobre las concentraciones plasmáticas de Diltiazem.

Carbamazepina: La administración de Diltiazem aumenta los niveles séricos de carbamazepina. Administrar con precaución y efectuar controles periódicos para detectar una posible interacción.

Hidroclorotiazida:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: pueden producir potenciación de la hipotensión ortostática.

Drogas antidiabéticas orales e insulina: La hidroclorotiazida altera la tolerancia a la glucosa, puede ser necesario el ajuste posológico de estas drogas.

Drogas alfabloqueantes: El uso concomitante con drogas alfa-bloqueantes como el prazosin debe ser monitoreado estrechamente debido a la posibilidad de efectos hipotensivos sinérgicos.

Colestiramina y colestipol: Estas resinas disminuyen significativamente la absorción de la Hidroclorotiazida y pueden producir disminución de sus efectos.

Corticoesteroides, ACTH: Aumentan la depleción de electrolitos y pueden intensificar la hipokalemia

Litio: Los diuréticos reducen el clearance renal del litio y aumentan el riesgo de toxicidad por litio, su uso concomitante está contraindicado.

Antiinflamatorios no esteroideos: pueden disminuir los efectos de los diuréticos.

REACCIONES ADVERSAS

Puede ocurrir anorexia, náuseas, constipación, diarrea, cefalea, rash cutáneo, edema en los miembros inferiores, rubor facial, hipotensión, fatiga, fotosensibilidad y alteración del balance de electrolitos, particularmente hipokalemia.

Las reacciones adversas más comúnmente informadas con Diltiazem son: mareos, astenia, bloqueo auriculoventricular de primer o segundo grado, bradicardia, anormalidades electrocardiográficas, dispepsia, palpitaciones, somnolencia, insomnio, aumento de la fosfatasa alcalina. Más raramente (< 1%): Angina, arritmia, bloqueo auriculoventricular de tercer grado, bloqueo de la rama, insuficiencia cardíaca congestiva, síncope, taquicardia,

extrasístoles ventriculares. Sueños anormales, amnesia, depresión, marcha anormal, alucinaciones, nerviosismo, parestesia, cambio de la personalidad, tinnitus, temblor. Anorexia, diarrea, boca seca, disgeusia, elevaciones leves de la TGO, TGP y LDH (ver Precauciones y advertencias), sed, vómitos, aumento de peso. Petequias, fotosensibilidad, prurito, urticaria. Ambliopía, aumento de la CPK, disnea, epistaxis, irritación ocular, hiperglucemia, hiperuricemia, impotencia, calambres musculares, congestión nasal, nocturia, dolor osteoarticular, poliuria, dificultades sexuales.

Con la Hidroclorotiazida se han informado las siguientes reacciones adversas: Debilidad. Pancreatitis, ictericia colestática intrahepática, sialadenitis, calambres abdominales, irritación gástrica. Anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia. Púrpura, fotosensibilidad, urticaria, angéitís necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa incluyendo necrosis tóxica epidérmica. Fiebre. Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar. Reacciones anafilácticas. Hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia. Espasmo muscular. Desasosiego. Insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial. Visión borrosa transitoria, xantopsia.

Sobredosificación

Diltiazem: Los signos y síntomas observados luego de la sobredosis de Diltiazem incluyeron bradicardia, hipotensión, bloqueo cardíaco e insuficiencia cardíaca. Debido al extenso metabolismo, las concentraciones sanguíneas pueden ser muy variables y presentan un valor limitado en los casos de sobredosis. *Hidroclorotiazida*: Los signos y síntomas más comúnmente observados son los causados por la depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultantes de la diuresis excesiva y también pueden incluir vértigos, sedación o alteración de la conciencia, hipotensión, arritmias cardíacas y contracturas musculares. Si también se han administrado digitálicos, la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

Luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate (lavado gástrico, administración de carbón activado, etc). El tratamiento debe incluir el monitoreo cuidadoso de las funciones cardiovascular, respiratoria y renal y de la glucemia y los electrolitos plasmáticos. Las



complicaciones cardiovasculares pueden requerir la administración de atropina, isoprenalina o el uso de marcapasos en forma temporal. La hipotensión puede requerir la corrección con expansores del volumen plasmático y la administración de agentes inotrópicos positivos. El Diltiazem no parece eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis y la administración de gluconato de calcio para contrarrestar sus efectos ha mostrado efectos conflictivos. No se ha establecido el grado de extracción de la Hidroclorotiazida por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 /4658-7777.

PRESENTACIÓN

ACALIX D Cápsulas con microgránulos: Envases conteniendo 20 y 50 cápsulas con microgránulos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 25°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo – Farmacéutica

ROEMMERS S.A.I.C.F.
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-11012098- ROEMMERS - Prospectos - Certificado N47.676

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.21 17:48:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.21 17:48:17 -03:00