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

Disposición

Número: DI-2020-6384-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 26 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2020-36381569-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-36381569-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 Especialidad Medicinal denominada CARVEDIL D – CARVEDIL D 50 / 12,5 / CARVEDILOL - HIDROCLOROTIAZIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / CARVEDILOL 25,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; CARVEDILOL 50,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; aprobada por Certificado Nº 53.015.

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 Especialidad Medicinal

denominada CARVEDIL D – CARVEDIL D 50 / 12,5 / CARVEDILOL - HIDROCLOROTIAZIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / CARVEDILOL 25,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; CARVEDILOL 50,00 mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,50 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrante en los documentos IF-2020-46710395-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-46710246-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-46710540-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-46710087-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-46709881-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-46709618-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 53.015, 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-2020-36381569-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.26 12:54:21 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: 2020.08.26 12:54:24 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5
Carvedilol 25 - 50 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Comprimidos

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

- **QUÉ ES CARVEDIL-D - CARVEDIL-D 50 / 12,5 Y PARA QUÉ SE UTILIZAN**
- **QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR CARVEDIL-D - CARVEDIL-D 50 / 12,5**
- **CÓMO USAR CARVEDIL-D - CARVEDIL-D 50 / 12,5**
- **POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- **CONSERVACIÓN DE CARVEDIL-D - CARVEDIL-D 50 / 12,5**
- **CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES CARVEDIL-D - CARVEDIL-D 50 / 12,5 Y PARA QUÉ SE UTILIZAN

Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5 contiene los principios activos Carvedilol, el cual pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como bloqueantes de los receptores alfa y beta e Hidroclorotiazida que es un diurético, medicamento que aumenta la eliminación de orina, que pertenece al grupo de las tiazidas. Carvedilol e Hidroclorotiazida producen disminución de la presión arterial por mecanismos de acción distintos y complementarios.
Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5 está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial, especialmente en pacientes en los que no se consigue un adecuado control con el empleo de Carvedilol o Hidroclorotiazida por separado.

Bagó
Ética al servicio de la salud

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR CARVEDIL-D - CARVEDIL-D 50 / 12,5

No tome Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5 si:

- Es alérgico a Carvedilol, Hidroclorotiazida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Padece insuficiencia cardíaca descompensada de clase IV (incapacidad del corazón para realizar su función de bombeo ante la actividad física y en reposo).
- Padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que cursa con obstrucción de los bronquios y dificultad para respirar, o asma bronquial.
- Padece problemas en la función del hígado.
- Padece un defecto de la conducción eléctrica del corazón (bloqueo del nódulo sinusal, bloqueo A-V de segundo y tercer grado), a menos que tenga colocado un marcapasos permanente, presenta un ritmo inusualmente lento del corazón (menos de 50 latidos por minuto) o fallo del corazón (o shock, estado en el cual el corazón es incapaz de bombear y suministrar suficiente sangre a los órganos del cuerpo).
- Presenta presión arterial muy baja (presión sistólica menor a 85 mmHg).
- Si padece alguna de las siguientes enfermedades: anuria (ausencia de eliminación de orina), insuficiencia renal severa, depleción electrolítica (consumo anormal de electrolitos del propio cuerpo), diabetes descompensada, enfermedad de Addison (deficiencia hormonal).
- Si está embarazada.
- Si está en período de lactancia**.**

Tenga especial cuidado y consulte a su médico antes de tomar Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5 si:

- Padece diabetes *mellitus* (aumento de azúcar en la sangre).
- Padece alguna enfermedad pulmonar.
- Presenta mala circulación en las manos, pies o parte inferior de las piernas o padece fenómeno de Raynaud (en el cual algunas zonas del cuerpo por ejemplo, los dedos de los pies y de las manos se sienten adormecidas y frías en respuesta a temperaturas frías o al estrés).
- Padece una enfermedad denominada feocromocitoma.
- Tiene programada una intervención quirúrgica o va a someterse a una operación con anestesia. Debe informar a su médico o responsable de la anestesia que está en tratamiento con **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5** .
- Padece angina de Prinzmetal (caracterizada por la presencia de dolor en el pecho que comienza durante el reposo sin causas evidentes).
- Tiene antecedentes de reacciones alérgicas graves o está realizando un tratamiento de desensibilización.
- Padece psoriasis (una enfermedad de la piel de origen autoinmune).
- Toma otros medicamentos para el corazón y el aparato circulatorio, especialmente si está tomando alguno de los siguientes medicamentos: digitálicos (por ejemplo digoxina, que aumenta la contracción del corazón), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (medicamentos para tratar la presión arterial alta), antagonistas del calcio (medicamentos para tratar la presión arterial alta) y antiarritmicos (medicamentos que actúan sobre el ritmo del corazón).
- Utiliza lentes de contacto, dado que puede reducirse la producción de lágrimas.

IF-2020-46709507-APN-DERM#ANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud
Página 2 de 8131

- Padece insuficiencia en la función de los riñones (insuficiencia renal).
- Presenta alteraciones del equilibrio de los electrolítos (los síntomas que pueden advertir sobre un posible desequilibrio electrolítico son: sequedad de boca, sed, debilidad, somnolencia, inquietud, calambres musculares, fatiga muscular, presión arterial baja, disminución de producción de orina, taquicardia, náuseas o vómitos),
- Padece problemas en el funcionamiento del hígado, *lupus* eritematoso (enfermedad de tipo autoinmune), tiene problemas metabólicos y/o endócrinos (hipertiroidismo o algún otro problema de la tiroides; gota o niveles elevados de ácido úrico, colesterol, triglicéridos o calcio en sangre), o si está siendo tratado con otros diuréticos. En tales caso su médico podría requerir modificar las dosis de sus medicaciones.
- Padece o ha padecido cáncer de piel. El tratamiento con Hidroclorotiazida, en particular su uso a largo plazo a dosis altas, puede aumentar el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer de piel y labios (cáncer de piel no- melanoma). Durante el tratamiento con **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5** se aconseja limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, proteger la piel de dicha exposición mediante el uso de protectores solares adecuados. Además, debe controlarse de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y consultar de inmediato a un médico ante la presencia de cualquier lesión sospechosa de la piel.

Como ocurre con todos los medicamentos con actividad beta-bloqueante, no debe interrumpir el tratamiento con **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5** de forma brusca. La dosis se debe reducir gradualmente según las indicaciones de su médico.

Consulte a su médico si durante el tratamiento con **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5** presentara un descenso brusco de la presión arterial al ponerse de pie desde una posición sentada o acostada, o si sufriera mareos, síncope (pérdida breve del conocimiento o desmayo) o una disminución excesiva de la frecuencia del ritmo del corazón.

Uso en deportistas

Este medicamento contiene componentes que puede establecer un resultado positivo en el control de *doping*.

Uso en niños y adolescentes

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

Información importante sobre los componentes de Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5

Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche). Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5**.

Uso de Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5 con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, derivados de hierbas, vitaminas o suplementos dietarios.

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos: fluoxetina, paroxetina, inhibidores de la monoaminooxidasa (para el tratamiento de la depresión); ciclosporina (medicamento inmunosupresor que se usa en pacientes transplantados); digoxina, amiodarona, verapamilo, diltiazem y medicamentos antiarrítmicos (para tratar problemas del corazón o presión arterial elevada); rifampicina (para tratar infecciones bacterianas); inductores o inhibidores del metabolismo hepático (medicamentos que modifican la eliminación de otros medicamentos del organismo); medicamentos usados en diabetes (incluida la insulina e hipoglucemiantes orales), clonidina (medicamento utilizado para controlar la presión arterial); determinados analgésicos del tipo de la aspirina e ibuprofeno; cimetidina (para tratar problemas gástricos); broncodilatadores beta-agonistas (para mejorar la capacidad

IF-2020-36709507-APN-DERMA#ANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud
Página 29 de 131

respiratoria, como por ejemplo en el asma); otros medicamentos antihipertensivos (por ejemplo, prazosin); relajantes musculares (como baclofeno, tubocuranina); resinas de colestiramina y colestipol (utilizadas para reducir los niveles de colesterol); aminas presoras (como adrenalina); anfotericina B (antibiótico por vía inyectable); carbenoxolona (utilizado para tratamiento de llagas en la boca); corticosteroides, hormonas (como corticotrofina); laxantes estimulantes (ayudan a la evacuación del intestino); litio (antidepresivo); antiinflamatorios (como la indometacina); sales de calcio; medicamentos antiarrítmicos (como sotalol) o capaces de inducir *torsades de pointes* (un tipo de arritmia) como eritromicina intravenosa, mizolastina; medicamentos antipsicóticos (como el haloperidol); carbamazepina (para la epilepsia); tetraciclinas (antibiótico); agentes anticolinérgicos (como atropina); medicamentos usados para el tratamiento de la gota (como probenecid, allopurinol), diazóxidos (medicamentos usados para tratar la hipoglucemia); amantadina (medicamento antiviral); agentes citotóxicos (como metotrexato, ciclofosfamida); salicilatos; medicamentos para conciliar el sueño (como barbitúricos o narcóticos).

Uso de Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5 con alcohol

Debe evitar tomar alcohol durante el tratamiento ya que puede modificar los efectos del medicamento.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda el uso de **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5** durante el embarazo.

Lactancia

Si está amamantando o tiene intención de amamantar consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Debido a que Carvedilol e Hidroclorotiazida se excretan por la leche materna, se desaconseja la administración de **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5** durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

En ocasiones Carvedilol e Hidroclorotiazida pueden afectar el estado de alerta, causar vértigos o mareos y dificultar la capacidad para conducir vehículos o para utilizar maquinarias, principalmente al inicio del tratamiento, durante el ajuste de la dosis o si se toma conjuntamente con alcohol. Por lo tanto, no se recomienda realizar dichas actividades hasta saber cómo le afecta el medicamento.

3. CÓMO USAR CARVEDIL-D - CARVEDIL-D 50 / 12,5

Siga exactamente la dosis y duración del tratamiento indicadas por su médico incluso si difieren de las descriptas en esta información.

Los comprimidos deben ingerirse con suficiente líquido (por ejemplo, un vaso con agua), indistintamente en ayunas o junto con los alimentos.

Como posología media se recomienda:

Dosis inicial

½ comprimido de **Carvedil-D** o **Carvedil-D 50 / 12,5** por la mañana, durante 2 días.

Dosis de mantenimiento

1 comprimido de **Carvedil-D** o **Carvedil-D 50 / 12,5** por día, por la mañana.

Dosis máxima

1 comprimido de **Carvedil-D 50 / 12,5** por día.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5**. Como norma general, independientemente de su enfermedad, la interrupción del tratamiento con **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5** se debe hacer en forma progresiva a lo largo de

IF-2020-36709507-APN-DERMA#ANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud
Página 30 de 131

unos cuantos días. No debe suspenderse en forma brusca. Su médico le indicará la forma adecuada de discontinuar o interrumpir el tratamiento con **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5.**

En pacientes de edad avanzada el médico requerirá ajustar la dosis a administrar.

Si usa más Carvedil del que debiera

Ante la eventualidad de haberse tomado más **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5** del que debiera o ingesta accidental 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 Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5

Si se olvida de tomar una dosis de **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5**, tómela lo antes posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos que se han observado con *Carvedilol* son los siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- dolor de cabeza y mareos que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.
- empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (al corazón le cuesta bombear la sangre, lo cual puede manifestarse mediante hinchazón de brazos y piernas por acumulación de líquidos y/o dificultad para respirar).
- presión arterial baja.
- fatiga.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- bronquitis, neumonía, infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones de las vías urinarias.
- presíncope, síncope (desmayo), especialmente al principio del tratamiento.
- estado de ánimo deprimido, depresión.
- bradicardia (disminución de la frecuencia de los latidos del corazón), sobrecarga de líquidos, aumento del volumen de sangre en el cuerpo.
- hipotensión postural (sensación de mareo al levantarse o cambiar la posición del cuerpo de acostado o sentado), trastornos de la circulación periférica (manos y pies fríos), aumento de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente (aumento del dolor en las piernas al caminar) o fenómeno de Raynaud (disminución de la sangre en los dedos de las manos y de los pies, las orejas y la nariz), aumento de la presión arterial.
- asma y dificultad para respirar en pacientes predispuestos, acumulación de líquido en los pulmones.
- náuseas, diarrea, dolor abdominal, indigestión, vómitos.
- disminución del número de glóbulos rojos en sangre (anemia).
- disminución del lagrimeo (ojo seco), irritación de los ojos, alteraciones en la visión.
- insuficiencia renal aguda (el riñón no funciona bien) y mayor deterioro de la función del riñón en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o función renal alterada.
- dolor en las extremidades.

- empeoramiento del control de la cantidad de azúcar en la sangre en pacientes con diabetes (hiperglucemia, hipoglucemia), aumento de peso, aumento del colesterol en sangre.
- dolor, edema (retención de líquido, hinchazón de las piernas, tobillos y pies).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- parestesias (sensación de hormigueo).
- trastornos del sueño.
- bloqueo auriculoventricular (AV) (problemas en la conducción eléctrica del corazón), y angina de pecho (dolor en la zona del pecho, brazo o mandíbula).
- constipación.
- reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, picazón, psoriasis, lesiones en la piel de tipo liquen plano).
- impotencia.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):
- congestión nasal.
- sequedad de boca.
- reducción del número de plaquetas en sangre (células de la sangre encargadas de la coagulación)
- problemas al orinar.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas):
- reducción del número de glóbulos blancos en sangre (células de la sangre encargadas de la defensa frente a infecciones).
- alteraciones en las transaminasas séricas (cambios en la cantidad de ciertas enzimas del hígado en la sangre).
- reacciones alérgicas.

Frecuencia no conocida (no puede determinarse a partir de los datos disponibles):
- caída del cabello, reacciones adversas cutáneas graves (por ejemplo necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, las cuales se pueden manifestar por enrojecimiento de la piel con formación de ampollas o descamación. También podrían aparecer ampollas intensas y sangrado en los labios, los ojos, la boca, la nariz y los genitales).
- incontinencia urinaria en mujeres (desaparece al dejar de tomar la medicación).
- manifestación de una diabetes *mellitus* latente, o que una diabetes existente se agrave.

Con el uso de *Hidroclorotiazida* los efectos adversos observados fueron:

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- falta de apetito, azúcar en orina, aumento del azúcar, ácido úrico, colesterol y triglicéridos en sangre, desequilibrio de las sales (potasio, sodio, cloro y calcio).
- reacciones de fotosensibilidad, urticaria, erupción cutánea, inflamación de las glándulas salivales, reacciones alérgicas, gota.
- inflamación del riñón, trastornos de la función del los riñones, aumento de la cantidad de orina, micción frecuente.
- impotencia.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):
- agitación, depresión, trastornos del sueño.
- visión borrosa transitoria, visión amarilla de los objetos.
- inflamación de los vasos sanguíneos.
- neumonía, acumulación de líquido en el pulmón.

- inflamación del páncreas, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, falta de apetito, náuseas y vómitos, dolor y calambres abdominales.
- coloración amarilla de la piel.
- pérdida de apetito, dificultad en el movimiento, mareos, vértigo, dolor de cabeza, debilidad, inquietud.
- vértigo.
- niveles bajos presión arterial, arritmias, inflamación de la musculatura cardíaca por alergia, inflamación de los vasos sanguíneos.
- espasmos musculares
- fiebre
- alergia

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas):

- bajos niveles en sangre de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas

Frecuencia no conocida (no puede determinarse a partir de los datos disponibles):

- cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma)

5. CONSERVACIÓN DE CARVEDIL-D - CARVEDIL-D 50 / 12,5

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

No utilice **Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Carvedil-D - Carvedil-D 50 / 12,5

Los principios activos son Carvedilol e Hidroclorotiazida.

Carvedil-D: cada Comprimido contiene Carvedilol 25 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg. Los demás componentes son: Povidona; Anhídrido Silícico Coloidal; Carboximetil Almidón; Azúcar; Almidón de Maíz; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Carvedil-D 50 / 12,5: cada Comprimido contiene Carvedilol 50 mg, Hidroclorotiazida 12,5 mg.. Los demás componentes son: Povidona; Anhídrido Silícico Coloidal; Carboximetil Almidón; Azúcar; Almidón de Maíz; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina.

Aspecto del producto y contenido del envase

Carvedil-D: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30 y 60 Comprimidos redondos, biconvexos, ranurados, color blanco con puntos blancos más brillantes.

Carvedil-D 50 / 12,5: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 y 60 Comprimidos.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **CARVEDIL D - CARVEDIL D 50 / 12,5** 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. 53.015.
Información para el paciente autorizada por A.N.M.A.T. Dispo. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: https://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.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46709618-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-36381569 INF PAC

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 15:04:17 -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: 2020.07.21 15:04:14 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Carvedil-D – Carvedil -D 50 / 12,5
Carvedilol 25 - 50 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Carvedil - D: cada Comprimido contiene: Carvedilol 25,00 mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg. Excipientes: Povidona; Anhídrido Silícico Coloidal; Carboximetil Almidón; Azúcar; Almidón de Maíz; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Carvedil - D 50 / 12,5: cada Comprimido contiene: Carvedilol 50,00 mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg. Excipientes: Povidona; Anhídrido Silícico Coloidal; Carboximetil Almidón; Azúcar; Almidón de Maíz; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antihipertensivo. Agente bloqueante de los receptores alfa- y beta-adrenérgicos. Diurético. Código ATC: C07BG

INDICACIONES
Hipertensión arterial, especialmente cuando la presión arterial no ha sido controlada con monoterapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES
Acción farmacológica
Carvedil - D – Carvedil - D 50 / 12,5 es la asociación de Carvedilol, un fármaco que en el rango terapéutico de dosificación ejerce efectos vasodilatador y beta-bloqueante, con el diurético Hidroclorotiazida. La administración adicional de un diurético constituye un recurso terapéutico de probada eficacia cuando la monoterapia con beta-bloqueantes no es suficiente para un adecuado control de la tensión arterial. El Carvedilol y la Hidroclorotiazida descienden la presión arterial mediante mecanismos de acción distintos y complementarios.
Carvedilol
Carvedilol es un agente beta-bloqueante vasodilatador no selectivo con propiedades antioxidantes. Se ha demostrado que la vasodilatación se consigue principalmente mediante el bloqueo selectivo de receptores adrenérgicos alfa-1. Carvedilol es una mezcla racémica de 2

IF-2020-36709807-APN-DERMAN#ANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud

estereoisómeros. Ambos enantiómeros, R (+) y S (-) presentan propiedades bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos. Las propiedades bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos no son selectivas para los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 y están asociadas con el enantiómero S (-) de Carvedilol.
Carvedilol reduce la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación y suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante bloqueo beta-adrenérgico. La actividad de la renina plasmática se halla reducida y es raro observar retención de líquidos.
Carvedilol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y, como el propranolol, tiene propiedades estabilizantes de la membrana.
Carvedilol es un potente antioxidante y actúa eliminando los radicales libres de oxígeno. Las propiedades antioxidantes de Carvedilol y sus metabolitos se demostraron en estudios animales in vitro e *in vivo* y en algunos tipos de células humanas in vitro.
Algunas limitaciones de los beta-bloqueantes tradicionales no parecen ser compartidas con algunos beta-bloqueantes vasodilatadores, como Carvedilol.
En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total, como se observa con agentes beta-bloqueantes puros. La frecuencia cardíaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como la función renal se mantienen inalterados. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro observar la presencia de extremidades frías (que se observan frecuentemente con medicamentos que poseen actividad beta-bloqueante puros).
Hidroclorotiazida
Hidroclorotiazida es una tiazida diurética que actúa principalmente en el túbulo contorneado distal renal inhibiendo la reabsorción de sodio y cloro.
Se desconoce el mecanismo antihipertensivo de la Hidroclorotiazida. El mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas puede estar relacionado con la excreción y la redistribución del sodio del organismo. Usualmente, no afecta la presión arterial cuando ésta es normal. La presión sanguínea podría ser, en principio, reducida debido a una reducción del volumen plasmático y de los fluidos extracelulares, lo que a su vez, ocasionaría una reducción del gasto cardíaco. Cuando el gasto cardíaco retorna a la normalidad, y los volúmenes de plasma y fluidos extracelulares son ligeramente menores, las resistencias periféricas se encuentran reducidas y en consecuencia, la presión arterial también.
Hidroclorotiazida aumenta la excreción de sodio, cloruro y agua en la orina y, en menor grado, la excreción de potasio, magnesio y bicarbonato, aumentando así la diuresis y ejerciendo un efecto antihipertensivo. Puede disminuir la eliminación de calcio y de ácido úrico.
La hipopotasemia e hipocloremia inducidas por las tiazidas pueden ocasionar una ligera alcalosis metabólica, aunque la eficacia diurética no es afectada por el equilibrio ácido-base del paciente.
El tiempo hasta que se produce la aparición de la actividad diurética es de aproximadamente 2 horas. La actividad diurética alcanza un máximo a las 4 horas y se mantiene durante 6 a 12 horas. Por encima de una determinada dosis, los diuréticos tiazídicos alcanzan una meseta en cuanto a efecto terapéutico, mientras que las reacciones adversas se multiplican.
El tiempo hasta que se produce la aparición de la actividad hipotensora es de aproximadamente 3-4 días.
Propiedades farmacodinámicas
Cáncer de piel no-melanoma (CPNM): con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre Hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533

IF-2020-36709887-APN-DERMANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud

casos de carcinoma basocelular (CBC) y 8.629 casos de carcinoma de células escamosas (CCE) emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de Hidroclorotiazida (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una Odd Ratio (OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a Hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg).

Farmacocinética

Carvedilol

Absorción

Después de la administración oral Carvedilol se absorbe rápidamente alcanzando una concentración plasmática máxima (Cmáx) aproximadamente 1,5 horas (Tmáx) luego de la administración. Existe una relación lineal entre los valores de Cmáx y la dosis. Tras la administración oral, Carvedilol experimenta un elevado metabolismo de primer paso que resulta en una biodisponibilidad absoluta del 25% aproximadamente. El enantiómero S (-) se metaboliza más rápidamente que el enantiómero R (+), mostrando una biodisponibilidad oral absoluta de un 15% en comparación con el 31% del enantiómero R (+). La máxima concentración plasmática de R-carvedilol es aproximadamente 2 veces mayor que la del S-carvedilol.

Estudios in vitro han demostrado que Carvedilol es un substrato de la glicoproteína P. El papel de la glicoproteína P en la disposición de Carvedilol también se confirmó *in vivo* en voluntarios sanos.

Distribución

Carvedilol es altamente lipofílico y presenta una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente 95%. El rango del volumen de distribución oscila entre 1,5 y 2 l/kg y se encuentra aumentado en pacientes con cirrosis hepática.

Biotransformación

Carvedilol es extensamente metabolizado por el hígado, mediante oxidación y conjugación. En animales se ha demostrado circulación enterohepática del Carvedilol sin metabolizar.

La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad beta-bloqueante. El metabolito 4‘-hidroxifenol es aproximadamente 13 veces más potente que Carvedilol en lo referente al bloqueo-beta. En comparación con Carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora. En el hombre, sus concentraciones son unas 10 veces menores que las del Carvedilol sin metabolizar. Adicionalmente, dos de los metabolitos de hidroxi-carbazol del Carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, que despliegan una potencia entre 30 y 80 veces mayor que Carvedilol.

En pacientes con baja actividad metabólica el aclaramiento oral del R(+)-carvedilol se reduce a 39 l/h frente a los pacientes con alta actividad metabólica de 119 l/h. El aclaramiento del enantiomero S (-) no tiene diferencias significativas entre los pacientes con alta y baja actividad metabólica.

El metabolismo oxidativo de Carvedilol es estereoselectivo. Las isoenzimas del citocromo P450, CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 y CYP1A2, están involucradas en los procesos

de oxidación y de hidroxilación. El enantiómero R (+) se metaboliza predominantemente por CYP2D6. El enantiómero S (-) se metaboliza principalmente por CYP2D6 y por CYP2C9.
Polimorfismo genético
CYP2D6 interviene significativamente en el metabolismo de R-carvedilol y S-carvedilol. Como consecuencia, las concentraciones plasmáticas de R y S-carvedilol se incrementan en metabolizadores lentos del CYP2D6.
La importancia del genotipo CYP2D6 en la farmacocinética de R y S-carvedilol se confirmó en estudios farmacocinéticos poblacionales, mientras que otros estudios no confirmaron dicha observación. Se concluyó que el polimorfismo genético de CYP2D6 podría tener una importancia clínica limitada.
Eliminación
Tras la administración oral única de Carvedilol, alrededor del 60% se excreta por vía biliar y se elimina por las heces en forma de metabolitos en los 11 días siguientes. Tras una dosis oral única, sólo el 16% se excreta en la orina en forma de Carvedilol o sus metabolitos. La excreción urinaria del Carvedilol inalterado representa sólo el 2%. La vida media de eliminación promedio es de 6,5 horas. Tras la administración oral, el aclaramiento total del S-carvedilol es aproximadamente 2 veces mayor que el del R-carvedilol.
Poblaciones Especiales
-Población pediátrica
Se ha demostrado que el aclaramiento es significativamente mayor en niños en comparación con adultos.
-Pacientes de edad avanzada
La edad no tiene un efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de Carvedilol en pacientes hipertensos.
-Insuficiencia renal
En pacientes hipertensos con insuficiencia renal entre moderada (*clearance* de creatinina 20-30 ml/min) y grave (*clearance* de creatinina <20 ml/min) el área bajo la curva (ABC), la vida media de eliminación y la concentración plasmática máxima no cambian significativamente. La excreción renal del Carvedilol inalterado disminuye en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, los cambios en los parámetros farmacocinéticos son leves. Carvedilol no se elimina durante la diálisis dado que no atraviesa la membrana de diálisis, debido probablemente a la elevada unión a proteínas plasmáticas.
-Insuficiencia hepática
En pacientes con cirrosis se observa que la exposición a Carvedilol (ABC) se incrementa 6,8 veces en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos (ver "CONTRAINDICACIONES").
Hidroclorotiazida
Absorción
La Hidroclorotiazida se absorbe en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad oral relativamente rápida, varía según los sujetos del 65 al 80%.
Tras una administración oral de Hidroclorotiazida a dosis de 12,5-100 mg, la concentración máxima plasmática de 70-490 ng/ml se observó a entre 1-5 horas.
El comienzo de la acción diurética se observa a las dos horas, siendo los efectos máximos a las 4 horas, manteniéndose después 6-8 horas más.
El alimento retrasa la velocidad y disminuye el grado de absorción de Hidroclorotiazida sobre un 10 y un 20%, respectivamente.
La absorción de la Hidroclorotiazida se ve reducida en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

IF-2020-36709887-APN-DERM#ANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud

Distribución
La Hidroclorotiazida se distribuye a los espacios extracelulares.
La unión a proteínas plasmáticas es del orden del 40-68%. La Hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 1,8 veces el nivel en plasma.
La Hidroclorotiazida presenta una farmacocinética lineal. El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg.
Eliminación
La Hidroclorotiazida no es metabolizada, sino eliminada rápidamente por los riñones.
El aclaramiento renal de la Hidroclorotiazida representa un 90% del aclaramiento total.
La Hidroclorotiazida se elimina rápidamente por el riñón y un 95% es excretada de forma inalterada por la orina.
Por lo menos 61% de una dosis oral es eliminada inalterada por la orina en 24 horas.
La vida media plasmática de la Hidroclorotiazida es muy variable de un sujeto a otro, y está comprendida entre las 5 y 25 horas.
Se ha observado que la vida media plasmática en individuos en ayunas es de 5 a 15 horas.
La vida media de eliminación es de 2,5 horas en pacientes con la función renal normal, pero puede aumentar hasta 12-20 horas en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) y cardíaca.
No se ha determinado el efecto de la hemodiálisis en la eliminación de la Hidroclorotiazida.
La Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica y es excretada con la leche.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN
La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico y a la respuesta del paciente. Como posología media de orientación para adultos mayores de 18 años se recomienda:
Dosis inicial
½ comprimido de **Carvedil-D** o **Carvedil-D 50 / 12,5** por la mañana, durante 2 días.
Dosis de mantenimiento
1 comprimido de **Carvedil-D** o **Carvedil-D 50 / 12,5** por día, por la mañana.
Dosis máxima
1 comprimido de **Carvedil-D 50 / 12,5** por día.
Modo de administración
Ingerir los comprimidos sin masticarlos, con un poco de agua, indistintamente en ayunas o junto a los alimentos.

CONTRAINDICACIONES
- Hipersensibilidad conocida al Carvedilol, a la Hidroclorotiazida o a alguno de los componentes de la formulación.
- Insuficiencia cardíaca descompensada de la clase IV según la New York Heart Association (NYHA) que precise uso de inotrópicos intravenosos.
- Bloqueo auriculoventricular (A-V) de segundo y tercer grado (a menos que se haya implantado un marcapasos permanente).
- Bradicardia grave (< 50 latidos por minuto).
- Shock cardiogénico.
- Enfermedad sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Hipotensión grave (presión sistólica < 85 mmHg).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico en pacientes que estén recibiendo tratamiento oral o inhalado. Asma bronquial.

- Disfunción hepática clínicamente manifiesta.
- Anuria, insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatina < 30 ml/min).
- Depleción electrolítica.
- Diabetes descompensada.
- Enfermedad de Addison.
- Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia cardíaca congestiva crónica

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia cardíaca o la retención de líquidos puede empeorar durante el aumento de la dosis de Carvedilol. Si se observan estos síntomas, se debe incrementar la administración de diuréticos y no se debe continuar aumentando la dosis de Carvedilol hasta que no se logre estabilizar al paciente. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de Carvedilol o interrumpir el tratamiento temporalmente. Estos episodios no excluyen que, posteriormente se consiga ajustar la dosis con éxito. En pacientes con insuficiencia cardíaca controlada con digitálicos, diuréticos y/o un IECA, Carvedilol se debe emplear con precaución puesto que tanto los digitálicos como el Carvedilol enlentecen la conducción AV (ver "Interacciones medicamentosas").

Dado que, hasta el momento, existen escasos datos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase IV de la NYHA, en caso de ser necesario tratar a este grupo de pacientes con Carvedilol se debe hacer con especial precaución, siguiendo las instrucciones presentes en el presente prospecto.

Insuficiencia renal

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con Carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y presión arterial baja (TA sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con estos factores de riesgo, se debe controlar la función renal mientras se aumenta la dosis de Carvedilol, suspendiéndo la administración del medicamento o reduciendo la dosis si se produce un empeoramiento de la función renal.

La Hidroclorotiazida se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal, debido a que la hipovolemia producida por el fármaco puede desencadenar una azotemia. Si se observase un aumento de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento. Cuando el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min, los diuréticos tiazídicos son inefectivos (una excepción es la metolazona).

Insuficiencia ventricular izquierda tras infarto agudo de miocardio

En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda tras un infarto agudo de miocardio, antes de comenzar el tratamiento con Carvedilol, el paciente debe estar clínicamente estable y debe haber recibido un IECA como mínimo 48 horas antes, debiendo ser la dosis del IECA estable al menos las 24 horas anteriores.

Bradicardia

Carvedilol puede producir bradicardia. Si la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 55 latidos/min, es necesario reducir la dosis de Carvedilol.

Angina vasoespástica de Prinzmetal

Los fármacos con actividad beta-bloqueante no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina vasoespástica de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con Carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa-bloqueante de Carvedilol puede prevenir estos

síntomas. En consecuencia, se debe tener precaución al administrar Carvedilol a pacientes con sospecha de angina vasoespástica de Prinzmetal.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Carvedilol sólo se debe usar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente broncoespástico y que no reciban tratamiento farmacológico oral o por inhalación en el caso de que el beneficio potencial supere al potencial riesgo. En pacientes con tendencia al broncoespasmo, se puede producir distress debido al posible aumento en la resistencia al paso del aire. Durante el comienzo del tratamiento así como en la fase de ajuste posológico de Carvedilol, los pacientes deben estar sometidos a estrecha vigilancia, debiéndose reducir la dosis al observar la más leve evidencia de broncoespasmo durante el tratamiento.

Diabetes

Se debe proceder con precaución al administrar Carvedilol a pacientes con diabetes *mellitus*, puesto que el medicamento puede provocar a un empeoramiento del control de la glucemia o puede enmascarar o atenuar los primeros indicios y síntomas de una hipoglucemia aguda. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia cuando se inicia el tratamiento con Carvedilol o se aumenta la dosis, debiendose efectuar el correspondiente ajuste del tratamiento hipoglucemiante si fuera necesario (ver "Interacciones medicamentosas").

Los beta-bloqueantes pueden incrementar la resistencia a la insulina. Sin embargo, numerosos estudios han establecido que la acción vasodilatadora de Carvedilol, se asocia con un mejor perfil a nivel lipídico y de la glucemia. En este sentido, Carvedilol ha demostrado modestas propiedades insulino-sensibilizantes y puede disminuir algunas manifestaciones del síndrome metabólico.

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucémicos orales. Durante la administración de tiazidas puede manifestarse una diabetes *mellitus* latente.

Vasculopatía periférica y fenómeno de Raynaud

Carvedilol se debe usar con precaución en pacientes con vasculopatía periférica (por ejemplo, Enfermedad de Raynaud) dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial.

Tirotoxicosis

Carvedilol, al igual que otros fármacos con propiedades beta-bloqueantes, puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, se debe comenzar a administrar un fármaco alfa-bloqueante antes de utilizar cualquier medicamento beta-bloqueante. Aunque Carvedilol presenta actividades farmacológicas alfa y beta-bloqueantes, no hay experiencia sobre su uso en esta enfermedad. Por lo tanto, será necesario tener precaución al administrar Carvedilol a pacientes en los que se sospecha la presencia de un feocromocitoma.

Hipersensibilidad

Carvedilol se debe administrar con precaución a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves así como a pacientes sometidos a un tratamiento de desensibilización puesto que los beta-bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad.

Con Hidroclorotiazida pueden aparecer reacciones de sensibilidad en pacientes con y sin antecedentes de alergia o asma bronquial.

Reacciones cutáneas adversas graves

Durante el tratamiento con Carvedilol se han notificado casos muy poco frecuentes de reacciones cutáneas adversas graves como necrolisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Carvedilol en pacientes que experimenten reacciones cutáneas adversas graves que puedan atribuirse al Carvedilol.

Psoriasis

Los pacientes que presenten antecedente de psoriasis asociado al tratamiento con beta-bloqueantes sólo deben tomar Carvedilol después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo - beneficio.

Lentes de contacto

Las personas que utilicen lentes de contacto deben ser advertidos de que se puede disminuir la secreción lacrimal.

Síndrome de discontinuación

Al igual que ocurre con otros fármacos con actividad beta-bloqueante, el tratamiento con Carvedilol no se debe interrumpir de forma súbita, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la interrupción se debe realizar de forma gradual (1-2 semanas).

Uso en deportistas

Tanto Carvedilol como Hidroclorotizida pueden producir un resultado positivo en las pruebas de control de drogas *(doping)*.

Insuficiencia hepática

La Hidroclorotiazida induce fluctuaciones de las concentraciones séricas de electrolitos que pueden ocasionar una pérdida del equilibrio electrolítico y un coma hepático en los pacientes susceptibles. Por lo tanto se recomienda precaución cuando se administre a pacientes con enfermedades hepáticas.

Efectos metabólicos y endocrinos

Se han asociado aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos. La Hidroclorotiazida se debe administrar con precaución a los pacientes con gota o hiperuricemia, dado que el fármaco reduce el aclaramiento de ácido úrico. Se han comunicado casos de ataques de gota al iniciarse un tratamiento de Hidroclorotiazida. Se adaptará la posología en función de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico.

Desequilibrio electrolítico

Como en cualquier paciente que está recibiendo un tratamiento diurético, debe hacerse una determinación periódica de los electrolitos séricos a intervalos adecuados. Los signos de advertencia de un desequilibrio de fluidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náuseas o vómitos. Los pacientes con serios desequilibrios de los electrolitos tales como hiponatremia o hipocalemia deben corregir tales desequilibrios antes de iniciar un tratamiento diurético con Hidroclorotiazida. En caso contrario, estos fármacos pueden producir serias arritmias, hipotensiones y convulsiones. Las personas de la tercera edad, desnutridos, polimedicados, cirróticos y pacientes con insuficiencia cardíaca son más propensas a desarrollar tales reacciones.

La Hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de calcio y debe ser utilizada con precaución en pacientes con hipercalcemia. Una hipercalcemia elevada puede ser indicio de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de llevar a cabo las pruebas de función paratiroidea.

Se ha observado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

Cáncer de piel no-melanoma
Se ha observado un aumento del riesgo de CPNM (CBC y CEC) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de Hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el registro nacional danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.
Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM 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 HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM**.**
Otras precauciones
La Hidroclorotiazida puede exacerbar o activar el *lupus* eritematoso sistémico.
Se han comunicado casos de pancreatitis en pacientes tratados con Hidroclorotiazida, por lo que el fármaco se deberá administrar con precaución a pacientes con historia de pancreatitis.
Cuando se administra la Hidroclorotiazida con otros diuréticos o antihipertensivos, se observan efectos aditivos, lo cual es aprovechado para aumentar su efectividad. Sin embargo, también pueden producirse hipotensiones ortostáticas, por lo que es necesario ajustar las dosis adecuadamente a las necesidades de cada paciente.
Las personas mayores de 65 años pueden presentar una mayor sensibilidad a los efectos diuréticos de la Hidroclorotiazida.
Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción
Con Carvedilol
Efectos de Carvedilol en la farmacocinética de otros medicamentos
Carvedilol es tanto sustrato como inhibidor de la glicoproteína-P, por lo cual la biodisponibilidad de medicamentos transportados por la glicoproteína-P podría ser incrementada por la administración concomitante de Carvedilol. Asimismo, la biodisponibilidad de Carvedilol puede ser modificada por inductores o inhibidores de la glicoproteína-P.
-Digoxina
En algunos estudios se ha demostrado un aumento en la exposición de digoxina de hasta el 20% en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha observado un efecto significativamente más prolongado en hombres en relación a mujeres. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de digoxina cuando se inicie, modifique la dosis o se interrumpa el tratamiento con Carvedilol. Carvedilol no tiene este efecto cuando digoxina se administra por vía intravenosa.
-Ciclosporina
En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral experimentaron un incremento de la concentración plasmática de la misma tras la iniciación del tratamiento con Carvedilol. Éste incrementa la exposición de ciclosporina oral en un 10-20%. Para intentar mantener la concentración plasmática dentro de los niveles terapéuticos, es necesario en estos pacientes reducir la dosis de ciclosporina un 10-20%. Se desconoce el mecanismo exacto de interacción aunque la inhibición de la glicoproteína-P intestinal podría estar involucrada. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de dosis, se recomienda controlar los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con Carvedilol y ajustar la dosis adecuadamente si fuera necesario. No es esperable una

IF-2020-36709887-APN-DERM#ANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud
Página 9 de 131

interacción entre Ciclosporina y Carvedilol cuando ciclosporina se administra por vía intravenosa.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de Carvedilol

Los inhibidores e inductores de CYP2D6 y CYP2C9 pueden modificar estereoselectivamente el metabolismo sistémico y/o pre-sistémico del Carvedilol, provocando un incremento o disminución de las concentraciones plasmáticas del R- y S-Carvedilol (ver "Propiedades farmacocinéticas").

-Verapamilo, diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos

Un estudio in vitro con microsomas hepáticos humanos ha demostrado que la amiodarona y desetilamiodarona inhiben la oxidación de R- y S-Carvedilol. La concentración mínima de R- y S-Carvedilol aumentó significativamente (2,2 veces) en pacientes con insuficiencia cardíaca que recibieron Carvedilol y amiodarona concomitantemente en comparación con pacientes que recibieron Carvedilol en monoterapia. El efecto sobre S-Carvedilol se atribuyó a la desetilamiodarona, un metabolito de la amiodarona, que es un fuerte inhibidor del CYP2C9. Se aconseja realizar un seguimiento de la actividad beta-bloqueante en pacientes tratados con Carvedilol y amiodarona en forma concomitante.

-Fluoxetina y paroxetina

Los inhibidores del CYP2D6, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fluoxetina y paroxetina, o los antiarrítmicos quinidina o propafenona, pueden incrementar los niveles de Carvedilol. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la administración concomitante de fluoxetina inhibió estereoselectivamente el metabolismo del Carvedilol, resultando en un incremento promedio del 77% en el área bajo la curva del R-Carvedilol.

Este aumento no provocó un incremento de los efectos adversos, o modificaciones en la presión sanguínea o ritmo cardíaco. La administración de una dosis única de paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6) produce un incremento significativo en la exposición a R- y S-Carvedilol, aunque no se observan efectos clínicos significativos.

-Rifampicina

La exposición a Carvedilol disminuyó alrededor de un 60% tras la administración concomitante de rifampicina y consecuentemente se observó un descenso del efecto de Carvedilol en la presión sanguínea sistólica. Se desconoce el mecanismo de interacción aunque éste puede ser debido a la inducción de la glicoproteína P intestinal por rifampicina. Se recomienda realizar un estrecho seguimiento de la actividad beta-bloqueante en los pacientes que reciben Carvedilol y rifampicina conjuntamente.

Interacciones farmacodinámicas

-Insulina e hipoglucemiantes orales

Carvedilol puede potenciar los efectos de la insulina o de los hipoglucemiantes orales. Además, los signos y los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Por lo tanto, se recomienda realizar un control regular de la glucemia cuando Carvedilol se administre concomitantemente con insulina o hipoglucemiantes orales (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

-Depresores de catecolaminas

En pacientes que toman concomitantemente fármacos con propiedades beta-bloqueantes y fármacos depresores de catecolaminas (por ejemplo, reserpina, y los inhibidores de la monoaminooxidasa) se han observado signos de hipotensión y/o bradicardia severa.

-Digoxina

El uso combinado de beta-bloqueantes y digoxina puede dar lugar a prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular.

Bloqueantes de canales de calcio no dihidropiridínicos, amiodarona u otros antiarrítmicos
Al administrarse en combinación con Carvedilol, se puede observar un incremento del riesgo de alteraciones en la conducción auriculoventricular. Al administrar Carvedilol y diltiazem conjuntamente por vía oral, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (siendo raras las veces en las que estuvo comprometida la hemodinámica). Por lo tanto, y tal como ocurre con otros medicamentos que presentan una actividad beta-bloqueante, es importante someter al paciente a un cuidadoso control del electrocardiograma y de la presión arterial al administrar conjuntamente antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos. Estos medicamentos no se deben administrar conjuntamente por vía intravenosa.
-Clonidina
La administración concomitante de clonidina con medicamentos con propiedades beta-bloqueantes, puede aumentar la presión sanguínea y disminuir la frecuencia cardíaca.
Cuando se suspenda el tratamiento combinado con Carvedilol y clonidina, el primero en ser retirado debería ser Carvedilol con varios días de antelación antes de proceder a una disminución paulatina de la dosis de clonidina.
-Antihipertensivos
Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, Carvedilol puede potenciar el efecto de otros medicamentos administrados concomitantemente con acción antihipertensiva (por ejemplo, antagonistas del receptor alfa-1, como prazosín) o que produzcan hipotensión como efecto adverso.
-Anestésicos
Debido a la sinergia de efectos inotrópicos negativos y efectos hipotensores entre Carvedilol y fármacos anestésicos, es necesario la monitorización de los signos vitales durante la anestesia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
-Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
El uso conjunto de AINE y bloqueantes beta-adrenérgicos puede producir un incremento en la presión sanguínea y un empeoramiento en el control de la presión sanguínea.
-Broncodilatadores beta -agonistas
Los beta-bloqueantes no cardioselectivos pueden impedir el efecto broncodilatador de los broncodilatadores beta-agonistas. Se recomienda un minucioso control de estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
Alimentos
La administración conjunta de Carvedilol con alimentos retrasa su absorción oral aunque no modifica la cantidad total absorbida. Este retraso en la absorción puede disminuir el riesgo de hipotensión ortostática.
Con Hidroclorotiazida
Medicamentos antidiabéticos (agentes orales o insulina)
Los diuréticos tiazídicos reducen la sensibilidad a la insulina aumentando la intolerancia a la glucosa y la hiperglucemia. Por este motivo, la Hidroclorotiazida presenta interacciones con todos los antidiabéticos, ya sean orales o insulínicos, con la correspondiente pérdida del control de la diabetes. Por tanto, los pacientes diabéticos que inicien un tratamiento con Hidroclorotiazida deberán monitorizar cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre y ajustar de manera adecuada las dosis de antidiabéticos.
Baclofeno
Aumento del efecto antihipertensivo. Se deberá vigilar la presión arterial y la función renal y se adaptará la posología del antihipertensivo.
Otros antihipertensivos

IF-2020-36709887-APN-DERM#ANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud
Página 16 de 31

El uso concomitante con la Hidroclorotiazida produce un efecto aditivo, aumentando el efecto hipotensor.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Posible potenciación de toxicidad con presencia de hipopotasemia.

Resinas de colestiramina y de colestipol

La absorción de la Hidroclorotiazida disminuye o se retrasa en presencia de resinas de intercambio iónico. Dosis únicas de colestiramina o colestipol fijan la Hidroclorotiazida y reducen su absorción gastrointestinal hasta 85% y 43%, respectivamente. Se recomienda administrar las tiazidas al menos 4 horas antes de la colestiramina. Lo mismo ocurre con el colestipol, aunque en menor grado, por lo que se recomienda administrar las tiazidas al menos 2 horas antes.

Anfotericina B (parenteral), carbenoxolona, corticosteroides, corticotrofina (ACTH) o laxantes estimulantes

La Hidroclorotiazida puede intensificar la alteración electrolítica, especialmente la hipopotasemia. El uso concomitante de Hidroclorotiazida con amilorida, espironolactona o triamterene puede reducir el riesgo de una hipocalemia, debido a sus efectos ahorradores de potasio. El uso de estos fármacos puede ser una alternativa a los suplementos de potasio que se recomiendan a los pacientes tratados con diuréticos. El riesgo de una hipocaliemia inducida por Hidroclorotiazida es mayor si se administra concomitantemente con otros fármacos que también reducen los niveles plasmáticos de potasio como los corticoides (corticotrofina, anfotericina B). En estos casos se recomienda monitorizar los niveles de potasio y la función cardíaca, añadiendo si fuera necesario suplementos de potasio. Igualmente, se deben normalizar los niveles de potasio en caso de administrar dofetilida, cuyo aclaramiento es reducido por la Hidroclorotiazida, con el correspondiente riesgo de *torsades de pointes*.

Aminas presoras (por ejemplo, adrenalina)

La Hidroclorotiazida puede disminuir la respuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para impedir su uso.

Relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo, tubocurarina)

La Hidroclorotiazida puede potenciar la acción de los derivados de curare.

Litio

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción renal de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este antidepresivo. Aunque a veces se utilizan los diuréticos para contrarrestar la poliuria que ocasiona el litio, se deben monitorizar los niveles plasmáticos del mismo y reajustar las dosis (reducir dosis de litio al 50%) cuando se combina con el diurético.

Antiinflamatorios no esteroideos (indometacina)

La inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas producida por los fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de la Hidroclorotiazida. También puede aumentar el riesgo de una insuficiencia renal, al reducirse el flujo sanguíneo renal. Se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos enfermos para comprobar cualquier cambio de la efectividad del tratamiento diurético o cualquier síntoma de deterioro renal y en caso necesario hidratar al paciente.

Sales de calcio

Se puede producir un aumento en los niveles séricos de calcio debido a una disminución en la excreción urinaria, cuando se administran concomitantemente con diuréticos tiazídicos, lo que puede provocar una hipercalcemia.

Glucósidos cardíacos

Aumenta la posibilidad de toxicidad por digitálicos (digoxina), asociada a hipopotasemia inducida por tiazídicos. Se recomienda monitorizar los electrolitos y corregir cualquier desequilibrio cuando se inicie un tratamiento con digoxina o trióxido de arsénico.
Fármacos asociados con torsades de pointes (sultoprida)
Debido al riesgo de hipocalemia se debe tener precaución al administrar Hidroclorotiazida con fármacos asociados con *torsades de pointes*, por ejemplo, algunos antiarrítmicos (por ejemplo: quinidina, hidroquinidina, disopiridina, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), algunos antipsicóticos (por ejemplo: tioridazina, clopromazina, levomepromazina, sulpirida, haloperidol) y otros medicamentos que se sabe inducen torsades de pointes (por ejemplo: ketanserina, mizolastina, vincamina, cisapride, eritromicina iv).
Carbamazepina
La utilización concomitante de carbamazepina e Hidroclorotiazida se ha asociado con el riesgo de hiponatremia sintomática. Se debe controlar el nivel de electrolitos durante esta administración concomitante. Si es posible, se debe administrar otra clase de diurético.
Ciclosporina
El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.
Tetraciclinas
La administración concomitante de tetraciclinas y diuréticos tiazídicos aumenta el riesgo de incremento de la urea inducido por tetraciclinas. Probablemente esta interacción no sea aplicable a la doxiciclina.
Agentes anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperideno)
La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago.
Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona y allopurinol)
Puede ser necesario un ajuste posológico de la medicación uricosúrica ya que la Hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a allopurinol.
Betabloqueantes y diazóxido
El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, con beta-bloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.
Metildopa
Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con Hidroclorotiazida y metildopa.
Amantadina
Las tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de efectos adversos debidos a la amantadina por la disminución de su secreción tubular.
Agentes citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato)
Las tiazidas, incluyendo Hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.
Salicilatos
En caso de dosis altas de salicilatos, Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central. También pueden producir hipopotasemia.

IF-2020-36709887-APN-DERMAMNMT
Bagó
Ética al servicio de la salud

Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos
Pueden potenciar la hipotensión ortostática.
Otras interacciones
Los diuréticos tiazídicos, incluyendo la Hidroclorotiazida pueden incrementar los efectos fotosensibilizantes de algunos fármacos como la griseofulvina, las fenotiazinas, las sulfonamidas y sulfonilureas, las tetraciclinas, los retinoides y los agentes utilizados en la terapia fotodinámica.
Pruebas de laboratorio
La Hidroclorotiazida puede producir interferencia analítica en el diagnóstico de la prueba de bentiromida. Las tiazidas pueden producir una disminución de las concentraciones de PBI (yodo unido a proteínas) sin que se observen signos de trastorno tiroideo. Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de la función paratiroidea.
Medio de contraste de yodo
En caso de deshidratación inducida por diuréticos, hay un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos con yodo. Se debe rehidratar a los pacientes antes de la administración.
Embarazo
No se recomienda el uso de Carvedilol durante el embarazo.
Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.
Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, se pueden producir efectos adversos en el feto y neonato (especialmente hipoglucemia y bradicardia). En el período post-natal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que Carvedilol tenga efectos teratogénicos.
No hay experiencia clínica adecuada sobre el uso de Carvedilol en mujeres embarazadas.
Carvedilol no se debe administrar durante el embarazo excepto que los beneficios esperados compensen ampliamente los potenciales riesgos para el feto.
Hay limitada experiencia sobre el uso de Hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes. La Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de Hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placental del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictus, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.
La Hidroclorotiazida no debe ser usada en el edema gestacional, hipertensión gestacional o en la preeclampsia, debido al riesgo que el volumen plasmático y la hipoperfusión placentaria disminuyan, sin ningún efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.
Lactancia
Al igual que ocurre con otros medicamentos con actividad beta-bloqueante, Carvedilol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna de rata. Se desconoce si Carvedilol se excreta en leche materna humana. Sin embargo, como la mayoría de beta-bloqueantes, en particular los componentes lipofílicos, pasan a la leche materna humana aunque en una cantidad variable, es probable que lo mismo suceda con Carvedilol. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de Carvedilol, debiéndose instituirse métodos alternativos de alimentación del lactante.

IF-2020-36709887-APN-DERM#ANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud
Página 19 de 31

La Hidroclorotiazida se excreta por la leche y puede inhibir la lactancia. Está contraindicada durante la lactancia debido a que existe la posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el lactante.

Uso pediátrico

Hasta el presente no se establecieron niveles de seguridad y eficacia del uso de esta asociación en niños y adolescentes menores de 18 años.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Diferentes reacciones individuales (por ejemplo, mareos, cansancio, cefalea, vértigos) pueden dificultar la capacidad de concentración (por ejemplo, la capacidad del paciente para conducir o para utilizar máquinas). Esto sucede especialmente al inicio del tratamiento y durante el ajuste de dosis, al igual que cuando se toma conjuntamente con alcohol. Si experimenta estos síntomas se deben evitar estas actividades.

Pacientes con intolerancia a la lactosa.

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

REACCIONES ADVERSAS

Carvedilol

A continuación, se enumeran los efectos adversos observados con Carvedilol durante los ensayos clínicos pivotales.

Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas y por orden de frecuencia. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención: 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) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente
	Trombocitopenia	Rara
	Leucopenia	Muy rara
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca	Muy frecuente
	Bradicardia	Frecuente
	Hipervolemia	Frecuente
	Sobrecarga de fluidos	Frecuente
	Bloqueo auriculoventricular	Poco frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos visuales	Alteración de la visión	Frecuente
	Disminución del lagrimeo (ojo seco)	Frecuente
	Irritación ocular	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente

IF-2020-36709887-APN-DERM#ANMAT
Bagó
Ética al servicio de la salud

	Dolor abdominal	Frecuente
	Constipación	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Rara
Trastornos generales y del lugar de administración	Astenia (fatiga)	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamiltransferasa (GGT)	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Frecuente
	Bronquitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Incremento de peso	Frecuente
	Hipercolesterolemia	Frecuente
	Empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticas y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Síncope, presíncope	Frecuente
	Parestesia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuente
	Trastornos del sueño	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarias	Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa, enfermedad renal subyacente	Frecuente
	Trastornos de la micción	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuente
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	Disnea	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente

	Asma en pacientes predispuestos	Frecuente
	Congestión nasal	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, reacciones psoriásicas y lesiones cutáneas tipo liquen plano)	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy frecuente
	Hipotensión postural	Frecuente
	Trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud)	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La frecuencia de las reacciones adversas no es dosis dependiente, a excepción de mareos, alteraciones en la visión y bradicardia. Los eventos adversos: mareos, síncope, cefalea y astenia normalmente son leves y es más probable que ocurran al principio del tratamiento.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, durante el ajuste de dosis de Carvedilol puede ocurrir un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y de la retención de líquidos (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

La insuficiencia cardíaca fue una reacción adversa notificada muy frecuentemente tanto en los pacientes tratados con placebo (14,5%) como en los pacientes tratados con Carvedilol (15,4%), en pacientes con disfunción ventricular izquierda seguida de infarto agudo de miocardio.

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con Carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con presión arterial baja, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o enfermedad renal subyacente (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior al inicio de la comercialización de Carvedilol.

Debido a que estas reacciones se han notificado a partir de una población de tamaño no conocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de manera confiable y/o establecer una relación causal a la exposición al medicamento.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Debido a las propiedades beta-bloqueantes, también es posible que se manifieste una diabetes *mellitus* latente (<1%), que se agrave una diabetes existente y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Alopecia. Reacciones cutáneas adversas graves (por ejemplo, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson) (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Trastornos renales y urinarios
Se han notificado casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres, que se resuelven interrumpiendo el tratamiento.
Hidroclorotiazida
Los efectos adversos de este medicamento son poco frecuentes (<10%) y generalmente están relacionados con la dosis.
Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100 y <1/10), poco frecuentes (1/1000 y <1/100), raras (1/10000 y <1/1000), muy raras (≤1/10000), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencias
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia aplásica, anemia hemolítica, neutropenia / agranulocitosis, leucopenia, púrpura, trombocitopenia, depresión de la médula ósea	Muy raras
Trastornos del metabolismo y nutrición	Anorexia, glucosuria, hiperglucemia e intolerancia a los carbohidratos, hiperuricemia asintomática, hipocalemia, desequilibrio electrolítico (hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipercalcemia e hipopotasemia), aumento del colesterol y triglicéridos	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Agitación, depresión, trastornos del sueño	Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa transitoria, xantopsia	Raras
Trastornos vasculares	Angiitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea)	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Trastornos reparatorios incluida neumonitis, edema pulmonar	Raras
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis, irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, anorexia, náuseas y vómitos, epigastralgia, dolor y calambres abdominales	Raras
Trastornos hepatobiliares	Ictericia colestática intrahepática	Raras
Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos	Reacciones de fotosensibilidad, sialadenitis, urticaria, erupción cutánea, reacciones cutáneas del tipo *lupus* eritematoso, reactivación del *lupus* eritematoso cutáneo, reacciones anafilácticas, necrolisis epidérmica tóxica, gota	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la función renal, nefritis intersticial, poliuria, polaquiuria	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso central	Pérdida de apetito, parestesia, mareos, vértigo, cefalea, debilidad, inquietud	Raras
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Raras
Trastornos cardíacos	Hipotensión postural, arritmias cardíacas, miocarditis alérgica, vasculitis	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Raras
Trastornos generales	Fiebre	Raras
Trastornos sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	Frecuencia no conocida

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre Hidroclorotiazida y el CPNM .

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas de sobredosis

En una sobredosis de Carvedilol se puede producir hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden surgir problemas respiratorios, broncoespasmo, vómitos, alteraciones de la conciencia y convulsiones generalizadas.

Los síntomas y signos más comunes de la sobredosificación con Hidroclorotiazida son los debidos a la pérdida de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y a la deshidratación resultante de la diuresis excesiva. Si el paciente ha recibido digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas. Una sobredosis también puede producir hipotensión severa, inconsciencia (incluyendo coma), náuseas, somnolencia, sed, dolores musculares, paresia, arritmias cardíacas, bradicardia y fallo renal.

Tratamiento de una sobredosis

Si la ingesta es reciente, se deben tomar medidas para prevenir la absorción (por ejemplo, lavado gástrico, administración de agentes absorbentes y sulfato sódico durante los 30 minutos después de la ingesta) y agilizar la eliminación (no se deben usar catárticos, ya que tienden a promover la pérdida de líquido y electrolitos).

Se debe monitorizar a los pacientes en relación a los signos y síntomas anteriormente mencionados y actuar de acuerdo al criterio médico y a las prácticas estándar de soporte general para pacientes con sobredosis de beta-bloqueantes (por ejemplo, atropina, estimulación transvenosa, glucagón, inhibidores de fosfodiesterasa, como amrinona o milrinona, beta-simpaticomiméticos) y de diuréticos (tratamiento sintomático y monitoreo de las concentraciones séricas de electrolitos y de la función renal; en caso de hipocalemia es necesario realizar un aporte de potasio).

En caso de sobredosis grave con síntomas de shock, el tratamiento con antídotos se debe continuar durante un período suficientemente largo de tiempo, debido a la prolongada vida media de eliminación y redistribución de Carvedilol desde compartimentos más profundos. La duración del tratamiento con antídotos dependerá de la gravedad de la sobredosis; por lo tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se estabilice.

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

Carvedil-D: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos redondos, biconvexo, color blanco con puntos blancos más brillantes, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Carvedil-D 50 / 12,5: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 Comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

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

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **CARVEDIL-D y CARVEDIL-D 50 / 12,5** DEBEN SER MANTENIDOS 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. 53.015.
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.: https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bagó
Investigación y Tecnología Argentina

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.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46709881-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-36381569 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 15:04:51 -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: 2020.07.21 15:04:49 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

Carvedil-D 50 / 12,5
Carvedilol 50 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido contiene: Carvedilol 50,00 mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg. Excipientes: Povidona, Anhídrido Silícico Coloidal, Carboximetil Almidón, Azúcar, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina.

Contenido: Envase conteniendo 500 Comprimidos.

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. 53.015.

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:

NOTA: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos, llevarán el mismo texto.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46710087-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-36381569 CARVEDIL D 50-12,5 UHE ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 15:05:12 -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: 2020.07.21 15:05:13 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

Carvedil-D 50 / 12,5
Carvedilol 50 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido contiene: Carvedilol 50,00 mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg. Excipientes: Povidona; Anhídrido Silícico Coloidal; Carboximetil Almidón; Azúcar; Almidón de Maíz; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina.

Contenido: Envase conteniendo 14 Comprimidos.

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. 53.015

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:

NOTA: Los envases conteniendo 15, 28, 30, 56, 60 Comprimidos, llevarán el mismo texto.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46710246-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-36381569 CARVEDIL D 50-12,5 VP ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 15:05:38 -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: 2020.07.21 15:05:35 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

Carvedil-D
Carvedilol 25 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido contiene: Carvedilol 25,00 mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg Excipientes: Povidona, Anhídrido Silícico Coloidal, Carboximetil Almidón, Azúcar, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 500 Comprimidos.

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. 53.015

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:

NOTA: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos, llevarán el mismo texto.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46710395-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-36381569 CARVEDIL D UHE ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 15:05:56 -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: 2020.07.21 15:06:00 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

Carvedil-D
Carvedilol 25 mg
Hidroclorotiazida 12,5 mg
Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido contiene: Carvedilol 25,00 mg; Hidroclorotiazida 12,50 mg. Excipientes: Povidona; Anhídrido Silícico Coloidal; Carboximetil Almidón; Azúcar; Almidón de Maíz; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: Envase conteniendo 14 Comprimidos.

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. 53.015.

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:

NOTA: Los envases conteniendo 15, 28, 30, 60 Comprimidos, llevarán el mismo texto.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46710540-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-36381569 CARVEDIL D VP ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 15:06:20 -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: 2020.07.21 15:06:21 -03:00