



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **4 5 2 2**

BUENOS AIRES, 01 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006234-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;  
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RUDOXIL / CARVEDILOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 3,125mg – 6,25mg – 12,50mg – 25,00mg – 50,00mg; aprobada por Certificado N° 52.071.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



DISPOSICIÓN N° 4522

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Que a fojas 165 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RUDOXIL / CARVEDILOL, aprobada por Certificado N° 52.071 y Disposición N° 1723/05, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 27 a 74.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1723/05 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 42 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.071 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



DISPOSICIÓN N° 4522

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006234-11-1

DISPOSICION N° 4522

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4522**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.071 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RUDOXIL / CARVEDILOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 3,125mg – 6,25mg – 12,50mg – 25,00mg – 50,00mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1723/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000675-05-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2059/09.-	Prospectos de fs. 27 a 74, corresponde desglosar de fs. 27 a 42.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

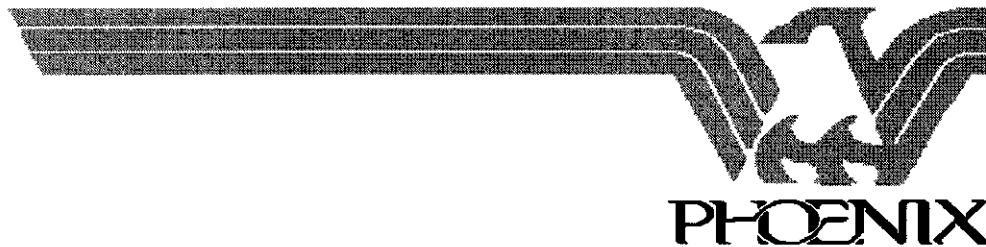
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización N° 52.071 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 01 JUL 2011 .....del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-006234-11-1

DISPOSICIÓN N° 4522

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



## PROYECTO DE PROSPECTO

**RUDOXIL**  
**CARVEDILOL**  
 Comprimidos

Industria Argentina  
 Venta bajo receta

**Fórmula**

Cada comprimido de:	3,125 mg	6,25 mg	12,50 mg	25,00 mg	50,00 mg
contiene:					
Carvedilol	3,125 mg	6,25 mg	12,50 mg	25,00 mg	50,00 mg
Excipientes:					
Lactosa monohidrato	54,22 mg	51,10 mg	60,40 mg	68,20 mg	136,70 mg
Crospovidona	15,50 mg	15,50 mg	15,87 mg	15,50 mg	31,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg	2,50 mg	4,00 mg	2,50 mg	5,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg	1,50 mg	2,17 mg	1,50 mg	3,00 mg
Oxido de hierro amarillo	0,15 mg	0,15 mg	0,15 mg	—	—
Oxido de hierro rojo	—	—	0,15 mg	0,60 mg	0,30 mg
Polivinilpirrolidona	1,00 mg	1,00 mg	1,60 mg	1,00 mg	2,00 mg
Celulosa microcristalina	22,00 mg	22,00 mg	28,16 mg	35,70 mg	72,00 mg

**Acción terapéutica**

Antihipertensivo. Antianginoso. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III según NYHA -New York Heart Association-).  
 Código ATC: C07AG02.

**Indicaciones**

**Insuficiencia cardíaca:** RUDOXIL está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a severa de origen isquémico o miocardiopático, generalmente asociado al tratamiento con diuréticos, inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) y digitálicos, a fin de aumentar la supervivencia y reducir el riesgo de hospitalización.

**Disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio:** RUDOXIL está indicado para reducir la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables que han sobrevivido la fase aguda de un infarto de miocardio y tienen una fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 40% (con o sin insuficiencia cardíaca sintomática).

**Hipertensión:** RUDOXIL está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial. Puede utilizarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos.

**Propiedades farmacológicas****Acción farmacológica**

Se compone de una mezcla racémica de dos estereoisómeros en la cual el S(-) enantiómero presenta actividad bloqueante no selectiva de los receptores β-adrenérgicos y ambos

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

María Victoria Larrague

Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA



enantiómeros R(+) y S(-) presentan actividad bloqueante  $\alpha_1$ -adrenérgica a igual potencia. Esta droga carece de actividad simpaticomimética intrínseca.

#### Farmacodinamia

##### Insuficiencia cardíaca:

Dos estudios controlados con placebo compararon los efectos hemodinámicos agudos de carvedilol de liberación inmediata con medidas de referencia en 59 y 49 pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV según NYHA (New York Heart Association) que reciben diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), y digitálicos. Hubo reducciones significativas en la presión sanguínea sistémica, presión en la arteria pulmonar, presión capilar pulmonar, y el ritmo cardíaco. Los efectos iniciales sobre el gasto cardíaco, índice de volumen sistólico, y resistencia vascular periférica fueron pequeños y variables.

Estos estudios midieron los efectos hemodinámicos nuevamente a las 12-14 semanas. Carvedilol de liberación inmediata redujo significativamente la presión sanguínea sistémica, la presión de la arteria pulmonar, la presión de la aurícula derecha, resistencia vascular periférica, y ritmo cardíaco, mientras que el índice de volumen sistólico aumentó.

Entre 839 pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-III según NYHA, tratados durante 26 a 52 semanas en diferentes estudios clínicos controlados con placebo, el promedio de la fracción de eyección (FE) ventricular medida por ventriculografía isotópica aumentó en 9 unidades FE (%) en pacientes recibiendo carvedilol y en 2 unidades FE en pacientes con placebo en una dosis objetivo de 25-50 mg dos veces al día. Los efectos del carvedilol en la fracción de eyección fueron relativos a la dosis. Dosis de 6,25 mg dos veces al día, 12,5 mg dos veces al día, y 25 mg dos veces al día fueron asociadas con aumentos corregidos con placebo en la FE de 5 unidades FE, 6 unidades FE, y 8 unidades FE, respectivamente; cada uno de estos efectos estadísticamente significativos.

##### Disfunción del ventrículo izquierdo luego de infarto de miocardio:

Las bases para el efecto benéfico de carvedilol de liberación inmediata en disfunción del ventrículo izquierdo luego de infarto de miocardio no han sido establecidas.

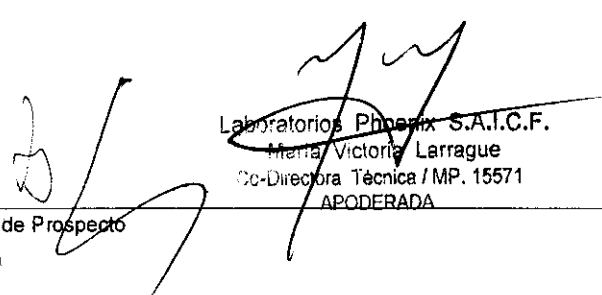
##### Hipertensión:

El mecanismo por el cual los  $\beta$ -bloqueantes producen el efecto antihipertensivo no ha sido establecido.

En estudios realizados en animales y humanos, se ha demostrado la actividad  $\beta$ -bloqueante del adrenoceptor, lo que comprueba que el carvedilol: (1) reduce el gasto cardíaco en sujetos normales, (2) reduce la taquicardia inducida por el ejercicio o por el isoproterenol y (3) reduce la taquicardia ortostática refleja. Por lo general, se observa el efecto  $\beta$ -bloqueante, a la hora posterior a la administración de la droga.

En estudios realizados en animales y humanos, se ha demostrado la actividad  $\alpha_1$ -bloqueante lo que comprueba que el carvedilol: (1) atenúa el efecto presor de la fenilefrina, (2) causa vasodilatación y (3) reduce la resistencia vascular periférica. Estos efectos contribuyen a la reducción de la presión arterial periférica y, por lo general, se ven dentro de los 30 minutos de la administración de la droga.

Debido a la actividad bloqueante de los receptores  $\alpha_1$ , la presión arterial disminuye más en posición de pie que en posición supina, por lo cual pueden manifestarse síntomas de hipotensión postural con incluso casos de síncope (en raras ocasiones). En los casos en que se observó hipotensión postural después de la administración de carvedilol por vía oral, ésta ha sido transitoria y poco

  
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 María Victoria Larrague  
 Co-Directora Técnica / MP. 15571  
 APODERADA

## PHOENIX

frecuente cuando se administra con alimentos a la dosis inicial recomendada y cuando los aumentos por ajuste de dosis se siguen de cerca.

En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de carvedilol disminuyeron la resistencia vascular renal, sin que ocurrieran cambios en la tasa de filtrado glomerular ni en el flujo plasmático renal. Los cambios en la excreción de sodio, potasio, ácido úrico y fósforo en los pacientes hipertensos con función renal normal, fueron similares después de la administración de carvedilol y de placebo.

Carvedilol tiene poco efecto sobre las catecolaminas plasmáticas, la aldosterona y los niveles de electrolitos; pero reduce significativamente la actividad plasmática de la renina cuando se administra durante un mínimo de 4 semanas. También aumenta los niveles del péptido natriurético auricular.

### **Farmacocinética**

#### *Absorción:*

El carvedilol se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral y presenta una biodisponibilidad absoluta del 25 al 35% debido a un extenso metabolismo de primer paso. Luego de la administración oral, la vida media aparente de eliminación del carvedilol es de 7-10 horas. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas son proporcionales a la dosis oral administrada. Cuando se administra junto con los alimentos, la tasa de absorción se ve enlentecida, como se evidencia por el retraso en el tiempo que tarda en alcanzarse el pico plasmático, sin diferencia en la biodisponibilidad. Ingerir el carvedilol junto con las comidas debería minimizar el riesgo de producir hipotensión ortostática.

#### *Distribución:*

El carvedilol se une más de un 98% a las proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas es independiente de la concentración por sobre rangos terapéuticos. El carvedilol es un compuesto básico y lipofílico, con un volumen de distribución en estado de equilibrio de aproximadamente 115 l, lo cual indica distribución sustancial a los tejidos extravasculares. El clearance plasmático varía entre 500-700ml/min.

#### *Metabolismo:*

El carvedilol es extensamente metabolizado. Luego de la administración oral de carvedilol radiomarcado a voluntarios sanos, el carvedilol representó solo un 7% del total de radioactividad en plasma tal como fue medida en el área bajo la curva. Menos del 2% de la dosis fue excretado sin cambios en la orina. El carvedilol es primariamente metabolizado por oxidación del anillo aromático y glucuronidación. Los metabolitos oxidados son además metabolizados por conjugación vía glucuronidación y sulfatación. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico produce 3 metabolitos activos con actividad bloqueante del receptor  $\beta$ . Basado en estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenil es aproximadamente 13 veces mas potente que el carvedilol para bloquear los receptores  $\beta$ .

Comparados con el carvedilol, los 3 metabolitos activos tienen débil actividad vasodilatadora. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos son alrededor una décima parte de la observada con carvedilol y aparentan tener una farmacocinética similar a éste.

El carvedilol experimenta un metabolismo de primer paso estereoselectivo con niveles plasmáticos del R(+)-carvedilol aproximadamente 2 a 3 veces mayores que los del S(-)-carvedilol seguido a la administración oral de carvedilol de liberación prolongada en sujetos sanos.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 María Victoria Larrague  
 Co-Directora Técnica / MP. 15571  
 APODERADA



# PHOENIX

La vida media de eliminación para R(+)-carvedilol es entre 5-9 horas y de 7-10 horas para el S(-)-enantiómero.

Las principales enzimas P450 responsables del metabolismo de R(+) y S(-) carvedilol en los microsomas del hígado humano fueron CYP2D6 y la CYP2C9 y, en menor medida, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, y CYP2E1. Se cree que la enzima CYP2D6 es la enzima principal en la hidroxilación 4' y 5' del carvedilol, con una contribución potencial del CYP3A4. Se cree que CYP2C9 es de importancia primordial en la vía de la O-metilación del S(-)-carvedilol.

El carvedilol está sujeto a los efectos del polimorfismo genético en los metabolizadores débiles de la debrisoquina (un marcador del citocromo P450 2D6), que presentan concentraciones plasmáticas de R(+)-carvedilol de 2 a 3 veces superiores, en comparación con los metabolizadores extensos. Por el contrario, los niveles plasmáticos del S(-)-carvedilol aumentan sólo del 20% al 25% en los metabolizadores débiles, lo que indica que este enantiómero es metabolizado por el citocromo P450 2D6 en menor medida que el R(+)-carvedilol.

La farmacocinética del carvedilol no es distinta en los metabolizadores débiles de la S-mefenitoína (pacientes con deficiencia de citocromo P450 2C19).

#### *Eliminación:*

Menos del 2% de la dosis fue excretado sin cambios en la orina. Los metabolitos del carvedilol se excretan principalmente vía biliar a las heces.

#### **Características en grupos especiales de pacientes**

**Insuficiencia cardíaca:** en estado de equilibrio las concentraciones plasmáticas de carvedilol y sus enantiómeros aumentan proporcionalmente sobre un rango de dosis de 6,25 a 50 mg en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En comparación con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron un aumento en los valores medios de ABC (Área bajo la curva) y  $C_{m\acute{a}x}$  de carvedilol y sus enantiómeros, hasta un 50% a 100% sobre los valores más altos observado en 6 pacientes con insuficiencia cardíaca clase IV según NYHA. La vida media terminal aparente de eliminación de carvedilol resultó similar a lo observado en sujetos sanos.

**Ancianos:** los niveles plasmáticos de carvedilol alcanzan un promedio aproximadamente 50% mayor en ancianos en comparación con los sujetos jóvenes.

**Insuficiencia hepática:** comparado con sujetos sanos, los pacientes con enfermedad hepática severa (cirrosis) exhibieron niveles 4 a 7 veces mayores de carvedilol. El carvedilol esta contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**Insuficiencia renal:** si bien el carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, se ha informado que las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentan en pacientes con deterioro renal después de la administración de carvedilol de liberación inmediata. Sobre la base de los datos promedio de ABC, se observaron concentraciones plasmáticas de carvedilol del 40% a 50% más elevadas en pacientes hipertensos con deterioro renal moderado a severo, en comparación con un grupo control de pacientes hipertensos con función renal normal. No obstante, los rangos de los valores de ABC resultaron similares para ambos grupos. Los cambios en los niveles plasmáticos pico promedio fueron menos acentuados, aproximadamente del 12% al 26% más elevados en pacientes con deterioro de la función renal.

En forma consistente con su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, el carvedilol no parece ser eliminado por hemodiálisis en forma significativa.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 María Victoria Larraque  
 Co-Directora Técnica N.º 15571  
 APODERADA



# PHOENIX

### **Interacciones farmacocinéticas entre drogas**

Dado que el carvedilol experimenta un considerable metabolismo oxidativo, el metabolismo y la farmacocinética de esta droga pueden ser afectados por la inducción o la inhibición de las enzimas del citocromo P450.

*Amiodarona:* en estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca, la coadministración de pequeñas dosis de carga y mantenimiento de amiodarona con carvedilol, resultó en un incremento de al menos el doble de las concentraciones en el estado estacionario del S(-) carvedilol.

*Cimetidina:* en un estudio farmacocinético, la cimetidina (1000 mg diarios) aumentó el ABC de carvedilol en fase estacionaria en un 30% y no se observaron cambios en la  $C_{m\acute{a}x}$ .

*Digoxina:* después de la administración concomitante de carvedilol (25 mg una vez por día) y digoxina (0,25 mg una vez por día) durante 14 días, el ABC y las concentraciones valle de digoxina en fase estacionaria aumentaron en un 14% y 16%, respectivamente.

*Gliburida:* la administración combinada de carvedilol (25 mg una vez por día) y una única dosis de gliburida, no produjo una interacción farmacocinética clínicamente relevante para ninguno de los dos compuestos.

*Hidroclorotiazida:* una dosis única de 25 mg de carvedilol no alteró la farmacocinética de una dosis única oral de 25 mg de hidroclorotiazida. De igual modo, la hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de carvedilol.

*Rifampicina:* en un estudio farmacocinético, la rifampicina (600 mg diarios durante 12 días) disminuyó el ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de carvedilol en aproximadamente un 70%.

*Torsemida:* en un estudio realizado, la administración oral combinada de 25 mg de carvedilol y 5 mg de torsemida una vez por día, durante 5 días, no produjo diferencias significativas en la farmacocinética, en comparación con la administración de cada una de las drogas en forma separada.

*Warfarina:* el carvedilol (12,5 mg dos veces por día) no afectó las tasas de tiempo de protrombina en fase estacionaria ni alteró la farmacocinética de la R(+) y S(-) warfarina después de la administración concomitante con warfarina.

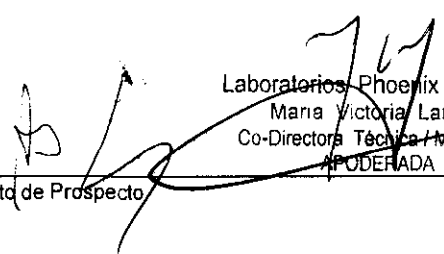
### **Posología y modo de administración**

RUDOXIL debe ser ingerido con alimentos para disminuir la velocidad de absorción y reducir la incidencia de efectos ortostáticos.

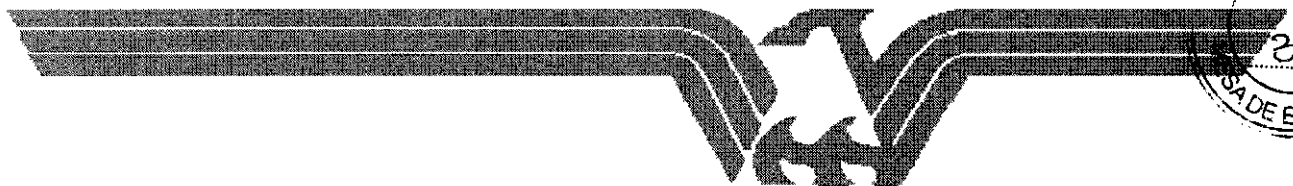
### ***Insuficiencia cardíaca***

LA DOSIS DEBE SER INDIVIDUALIZADA Y CONTROLADA ESTRECHAMENTE POR EL MÉDICO DURANTE EL AJUSTE ASCENDENTE DE DOSIS. Antes de comenzar el tratamiento con RUDOXIL, se recomienda minimizar la retención de líquidos. La dosis inicial recomendada de RUDOXIL es 3,125mg dos veces al día durante dos semanas. Si esta dosis es tolerada, se debe aumentar la dosis a 6,25, 12,5 y 25 mg dos veces al día en sucesivos intervalos de al menos dos semanas. Se debe mantener al paciente con dosis bajas si las dosis más altas no son toleradas. Una dosis máxima de 50 mg dos veces al día ha sido administrada a pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada, cuyo peso es mayor a 85 kg.

Debe advertirse a los pacientes que el inicio del tratamiento y, en menor medida, los aumentos de dosis pueden asociarse con síntomas temporarios de mareos (y, raramente, síncope) dentro de la primera hora posterior a la administración. Por lo tanto, durante estos períodos, los pacientes deben evitar conducir o realizar tareas riesgosas en los que síntomas podrían causar lesiones.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 María Victoria Larrague  
 Co-Directora Técnica H.M.P. 15571  
 APODERADA



# PHOENIX

Los síntomas de vasodilatación no requieren tratamiento, pero es conveniente hacer un intervalo entre el momento de administrar la dosis de RUDOXIL y la del inhibidor de la ECA, o reducir temporariamente la dosis del inhibidor de la ECA. La dosis de RUDOXIL no debe aumentarse hasta que los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la vasodilatación se hayan estabilizado.

La retención de líquidos (con o sin empeoramiento transitorio de los síntomas de insuficiencia cardíaca) debe tratarse aumentando la dosis de diuréticos.

La dosis de RUDOXIL debe reducirse si los pacientes presentan bradicardia (frecuencia cardíaca < 55 latidos/minuto).

Los episodios de mareos o retención de líquidos durante el comienzo del tratamiento con RUDOXIL, generalmente, pueden controlarse sin discontinuar el tratamiento y no impiden que el posterior ajuste de dosis sea satisfactorio, ni que la respuesta a RUDOXIL sea favorable.

### ***Disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio***

LA DOSIS DEBE SER INDIVIDUALIZADA Y CONTROLADA DURANTE EL AJUSTE ASCENDENTE DE DOSIS. El tratamiento con RUDOXIL puede iniciarse tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes ambulatorios después de que el paciente esté hemodinámicamente estable y la retención de líquidos se haya minimizado. Se recomienda que el tratamiento con RUDOXIL se inicie con 6,25 mg dos veces al día y se debe aumentar luego de 3 a 10 días, basados en la tolerancia del paciente, a 12,5mg dos veces al día, y luego nuevamente a 25 mg dos veces al día. Se puede usar una dosis menor (3,125mg dos veces al día) y/o la velocidad de titulación de la dosis puede disminuirse si esta clínicamente indicado (por ejemplo: debido a baja presión arterial o frecuencia cardíaca o retención de fluidos). Los pacientes deben mantener bajas dosis si dosis mayores no son toleradas. El régimen de dosis recomendado no debe alterarse en pacientes que recibieron tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes orales o IV durante la fase aguda del infarto de miocardio.

### ***Hipertensión***

La dosis debe ser individualizada. La dosis de inicio recomendada de RUDOXIL es 6,25 mg dos veces al día. Si esta dosis es tolerada, utilizando como guía los valores de presión sistólica de pie medida alrededor de 1 hora después de la toma, la dosis debe mantenerse durante 7 a 14 días y luego, aumentarse a 12,5 mg dos veces al día si es necesario, (también según la presión arterial sistólica de pie una hora después de la toma). Esta dosis también debe mantenerse durante 7 a 14 días y luego, puede ajustarse en forma ascendente hasta 25 mg dos veces al día, si se tolera y se necesita. La dosis diaria total no debe exceder 50 mg.

Durante la administración concomitante con un diurético puede esperarse la aparición de efectos aditivos y la exageración de los efectos ortostáticos de RUDOXIL.

### ***Uso en pacientes con deterioro hepático***

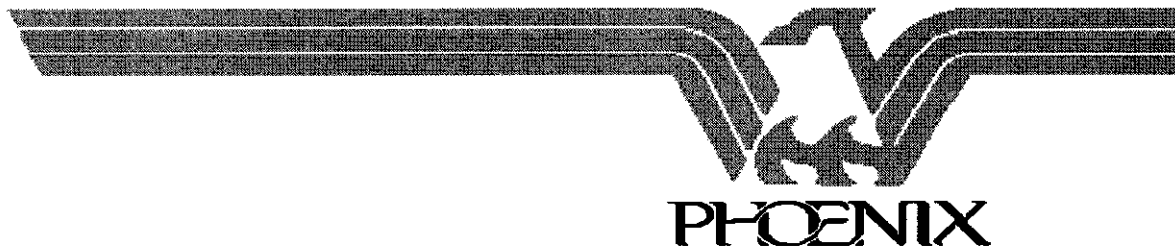
RUDOXIL no debe administrarse a pacientes con deterioro hepático severo.

### **Contraindicaciones**

RUDOXIL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Carvedilol está contraindicado en pacientes con asma bronquial (se informaron casos de muerte de pacientes en estado asmático que recibieron dosis únicas de carvedilol de liberación inmediata) o

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 María Victoria Larrague  
 Co-Directora Técnica / MP. 15571  
 APODERADA



condiciones broncoespasmódicas relacionadas; bloqueo AV (auriculoventricular) de segundo o tercer grado, enfermedad del nódulo sinusal o bradicardia grave (a menos que tengan un marcapasos permanente); en pacientes con shock cardiogénico, o con insuficiencia cardíaca descompensada y/o que requieran el uso de inotrópicos por vía intravenosa. Dichos pacientes deben abandonar gradualmente el tratamiento intravenoso antes de comenzar el tratamiento con carvedilol.

No se recomienda el uso de carvedilol en pacientes con deterioro hepático manifiesto.

### **Advertencias y precauciones**

#### **Suspensión del tratamiento**

Se debe advertir a los pacientes con enfermedad coronaria que estén siendo tratados con carvedilol, sobre los riesgos de la discontinuación abrupta del tratamiento. Se han reportado: exacerbación severa de la angina de pecho, infarto de miocardio y arritmias ventriculares, en pacientes que interrumpieron abruptamente el tratamiento con  $\beta$  bloqueantes (estas dos últimas complicaciones pueden darse con o sin exacerbación previa de la angina). Como con otros  $\beta$  bloqueantes, cuando se planifica la discontinuación de carvedilol, los pacientes deben ser cuidadosamente observados y advertidos de limitar la actividad física al mínimo. Carvedilol debe discontinuarse en 1 a 2 semanas, de ser posible. Si la angina se agrava o se desarrolla insuficiencia coronaria aguda, se recomienda reestablecer el tratamiento con carvedilol de inmediato, al menos temporalmente. Dado que la enfermedad arterial coronaria es común y puede no advertirse, es posible que sea prudente no discontinuar abruptamente el tratamiento con carvedilol, incluso en los pacientes tratados sólo por hipertensión o insuficiencia cardíaca.

#### **Bradicardia**

En estudios clínicos con carvedilol de liberación inmediata, se informó bradicardia en alrededor del 2% de los pacientes hipertensos, 9% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y en 6,5% de los pacientes con infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda.

Si el rango de pulsaciones cae debajo de los 55 latidos/minuto, la dosis de carvedilol debe reducirse.

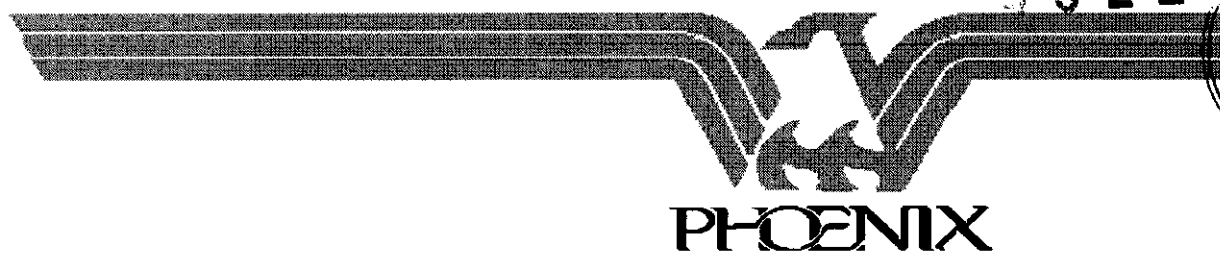
#### **Hipotensión**

En estudios clínicos de insuficiencia cardíaca, principalmente leve a moderada, con carvedilol de liberación inmediata, se observaron casos de hipotensión e hipotensión postural en 9,7% de los pacientes y síncope en 3,4% de los pacientes que recibieron carvedilol, en comparación con 3,6% y 2,5% de los pacientes que recibieron placebo, respectivamente. El riesgo de estos eventos fue más alto durante los primeros 30 días de dosificación, momento que se corresponde con el ajuste ascendente de la dosis, y constituyó la causa de discontinuación del tratamiento en el 0,7% de los pacientes tratados con carvedilol, en comparación con el 0,4% de los pacientes tratados con placebo.

En un estudio a largo plazo, controlado con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, se registró hipotensión e hipotensión postural en 15,1% y síncope en 2,9% de los pacientes que recibieron carvedilol, en comparación con 8,7% y 2,3% de los pacientes que recibieron placebo respectivamente. Estos eventos fueron motivo de discontinuación del tratamiento en el 1,1% de los pacientes que recibieron carvedilol, en comparación con 0,8% de los pacientes que recibieron placebo.

Ocurrió hipotensión postural en el 1,8% y síncope en el 0,1% de los pacientes hipertensos que recibieron carvedilol de liberación inmediata, principalmente después de la dosis inicial o en el

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 María Victoria Larraque  
 Co-Directora Técnica / MP. 15571  
 APODERADA



momento de aumento de la dosis, y fue la causa de la discontinuación del tratamiento en el 1% de los pacientes.

En un estudio multicéntrico, realizado en pacientes que sobrevivieron a infarto agudo de miocardio, se observó hipotensión o hipotensión postural en el 20,2% de los pacientes que recibieron carvedilol, en comparación con el 12,6% de los pacientes que recibieron placebo. Se informó síncope en el 3,9% y el 1,9% de los pacientes, respectivamente. Estos eventos fueron la causa de la discontinuación del tratamiento en el 2,5% de los pacientes que recibieron carvedilol, en comparación con el 0,2% de los pacientes que recibieron placebo.

Se debe iniciar el tratamiento con bajas dosis de carvedilol, administrado con las comidas, y la dosis del mismo debe ser aumentada gradualmente a fin de disminuir la probabilidad de aparición de síncope o hipotensión excesiva. Durante el inicio de la terapia, el paciente debe ser advertido con respecto a evitar situaciones tales como manejar o realizar tareas peligrosas, en donde pudiese lesionarse en caso de ocurrir un síncope.

**Insuficiencia cardíaca/Retención de fluidos**

Durante el ajuste ascendente de la dosis de carvedilol, puede empeorar la insuficiencia cardíaca o la retención de líquidos. Si se manifiestan estos síntomas, se debe aumentar la dosis de diuréticos y se debe dejar de aumentar la dosis de carvedilol hasta tanto se recupere la estabilidad clínica.

En forma ocasional, es necesario disminuir la dosis de carvedilol o discontinuarlo temporalmente. Dichos episodios no impiden el éxito posterior al ajuste de la dosis o de una respuesta favorable al carvedilol. En un estudio controlado con placebo que se realizó en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, se informó un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante los primeros 3 meses, que resultó similar en quienes recibieron carvedilol de liberación inmediata y placebo. En los casos en los que la duración del tratamiento superó los 3 meses, se observó con menor frecuencia, empeoramiento de la insuficiencia en los pacientes tratados con carvedilol que en los tratados con placebo. El empeoramiento observado durante el tratamiento a largo plazo, está probablemente más relacionado con la enfermedad subyacente de los pacientes, que con el tratamiento con carvedilol.

**Broncoespasmo no alérgico**

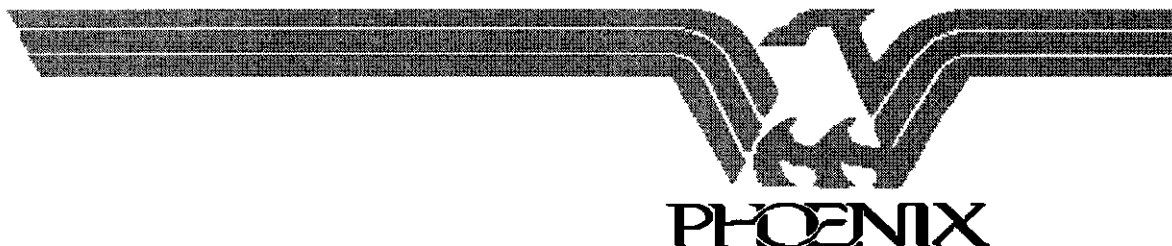
En general, los pacientes con broncoespasmos (por ejemplo: enfisema y bronquitis crónica) no deben recibir  $\beta$ -bloqueantes. No obstante, carvedilol puede utilizarse con precaución en pacientes que no responden o no pueden tolerar otros agentes antihipertensivos. Si se utiliza carvedilol, lo prudente sería utilizar la dosis mínima eficaz a fin de minimizar la inhibición de los  $\beta$ -agonistas endógenos o exógenos.

En estudios clínicos realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca, los pacientes con enfermedades con broncoespasmos fueron enrolados si no necesitaban medicación oral o inhalable para tratar la misma. En dichos pacientes, se recomienda utilizar carvedilol con precaución. Las recomendaciones con respecto a la posología deben cumplirse estrictamente y la dosis debe reducirse si se observa broncoespasmo durante el ajuste ascendente de la misma.

**Control glucémico en pacientes con diabetes tipo II**

En general, los  $\beta$ -bloqueantes pueden enmascarar algunas manifestaciones de hipoglucemia, particularmente la taquicardia. Los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por insulina y demorar la recuperación de los niveles séricos de glucosa. Se debe advertir a los pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o a los pacientes diabéticos que reciben

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
María Victoria Lafragua  
Co-Directora Técnica y M.P. 15571  
APODERADA



insulina o agentes hipoglucemiantes, acerca de estas posibilidades. En pacientes con insuficiencia cardíaca, existe un riesgo de empeoramiento de la hiperglucemia que responde a un ajuste en su tratamiento hipoglucemiante. Se recomienda monitorear los valores de glucosa en sangre cuando se inicia el tratamiento con carvedilol de liberación prolongada, cuando se ajusta su dosis o cuando se discontinúa el mismo. No se han llevado a cabo estudios diseñados para examinar los efectos del carvedilol en los valores de glucemia en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca.

En un estudio diseñado para examinar los efectos del carvedilol en los controles glucémicos en una población con hipertensión leve-moderada y diabetes mellitus tipo 2 bien controlada, el carvedilol no tuvo ningún efecto sobre los valores de glucemia, basándose en el dosaje de HbA1c.

#### ***Enfermedad vascular periférica***

Los  $\beta$ -bloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica, por lo cual se recomienda su uso cauteloso.

#### ***Deterioro de la función renal***

El uso de carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca, pocas veces ha producido el deterioro de la función renal. Los pacientes en riesgo son quienes presentan baja presión arterial (presión arterial sistólica menor a 100 mm Hg), enfermedad isquémica cardíaca y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente.

La función renal retornó al estado inicial cuando se suspendió la administración de carvedilol. En los pacientes que presentan estos factores de riesgo, se recomienda supervisar la función renal durante el ajuste ascendente de la dosis de carvedilol. Asimismo, se recomienda discontinuar o reducir la administración si empeora la función renal.

#### ***Anestesia y cirugía mayor***

Si el tratamiento con carvedilol debe continuarse en el período perioperatorio, se debe tener especial precaución si se usan agentes anestésicos que disminuyan la función miocárdica, como el éter, el ciclopropano y el tricloroetileno.

#### ***Tirotoxicosis***

El bloqueo  $\beta$ -adrenérgico puede enmascarar signos clínicos de hipertiroidismo, como la taquicardia. La suspensión abrupta del tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes puede ser seguida de una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar un ataque tiroideo.

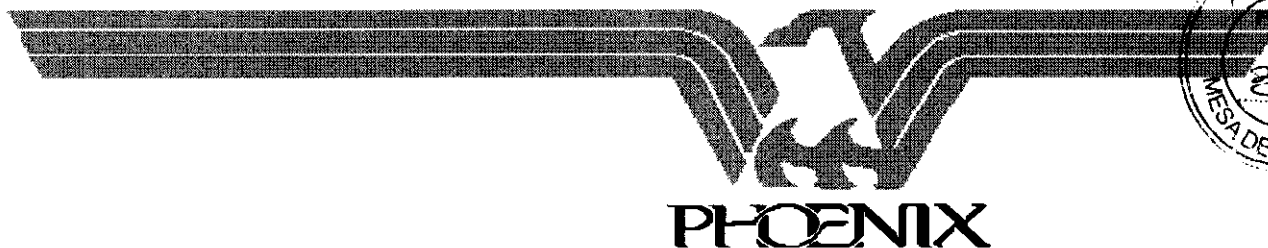
#### ***Feocromocitoma***

En pacientes con feocromocitoma, se debería comenzar a administrar un agente  $\alpha$ -bloqueante antes de utilizar cualquier agente  $\beta$ -bloqueante. Si bien el carvedilol tiene actividad farmacológica  $\alpha$  y  $\beta$ -bloqueante, no hay experiencia de su uso en esta afección, por lo cual se recomienda un uso cauteloso en pacientes en quienes se sospecha que padecen esta patología.

#### ***Angina variante de Prinzmetal***

Los agentes con actividad  $\beta$ -bloqueante no selectiva pueden provocar dolores de pecho en pacientes con angina variante de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad  $\alpha$ -bloqueante podría prevenir dichos síntomas. No obstante, se debe ser cauto al administrar carvedilol en pacientes en quienes se sospecha angina variante de Prinzmetal.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 María Victoria Larrague  
 Co-Directora Técnica TMP. 15571  
 APODERADA



### **Riesgo de reacción anafiláctica**

Cuando se les administra un  $\beta$ -bloqueante a pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas graves a varios alérgenos, pueden ser más reactivos a la exposición repetida, ya sea accidental, diagnóstica o terapéutica. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizadas para tratar una reacción alérgica.

### **Interacciones medicamentosas**

*Inhibidores del CYP2D6 y metabolizadores lentos:* no se han estudiado las interacciones de carvedilol con inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina y propafenona), pero puede esperarse que estas drogas aumenten los niveles del R(+) enantiómero del carvedilol en la sangre. El análisis retrospectivo de los efectos adversos ocurridos en los estudios clínicos, demostró que los metabolizadores débiles del CYP2D6 tuvieron tasas mayores de mareos durante el ajuste ascendente de la dosis, probablemente resultante de los efectos vasodilatadores de las concentraciones más elevadas del R(+) enantiómero  $\alpha$ -bloqueante.

*Agentes hipotensores:* los pacientes en tratamiento con ambos agentes, es decir, un fármaco con propiedades  $\beta$ -bloqueantes y una droga que produce depleción de las catecolaminas (por ejemplo: reserpina y los inhibidores de la monoaminooxidasa), deben ser controlados de cerca para detectar signos de hipotensión y/o de bradicardia grave.

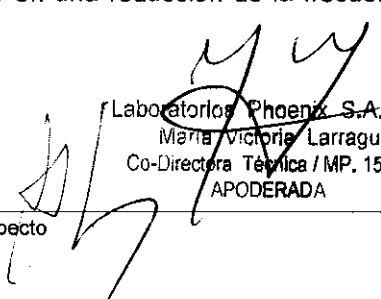
La administración concomitante de clonidina con agentes con propiedades  $\beta$ -bloqueantes, puede potenciar los efectos reductores de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Al finalizar alguno de los tratamientos, el agente  $\beta$ -bloqueante debe discontinuarse en primer lugar. El tratamiento con clonidina puede discontinuarse varios días después, mediante la disminución gradual de la dosis.

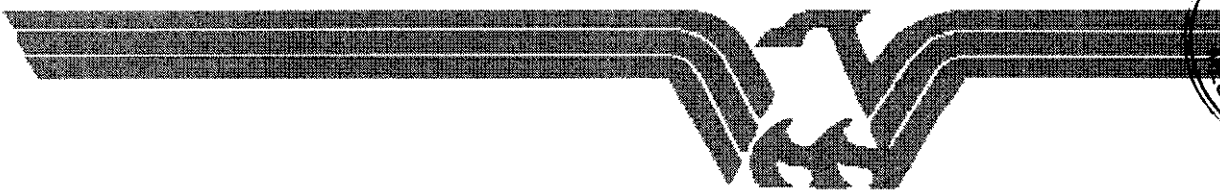
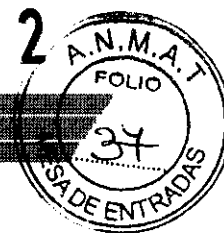
*Ciclosporina:* después del inicio del tratamiento con carvedilol en 21 pacientes con trasplante renal con rechazo vascular crónico, se observaron aumentos moderados en las concentraciones valle promedio de ciclosporina. En aproximadamente el 30% de los pacientes, la dosis de ciclosporina debió reducirse para mantener las concentraciones de ciclosporina dentro del rango terapéutico, mientras que el resto de los pacientes no necesitó ajustes. En promedio para el grupo, la dosis de ciclosporina se redujo en un 20% de los pacientes. Debido a la variabilidad interindividual en el ajuste de la dosis necesaria, se recomienda que las concentraciones de ciclosporina se controlen de cerca después del comienzo del tratamiento con carvedilol.

*Glucósidos digitálicos:* Tanto los glucósidos digitálicos como los  $\beta$  bloqueantes enlentecen la conducción atrioventricular y disminuyen la frecuencia cardíaca. Su uso concomitante puede incrementar el riesgo de bradicardia. Las concentraciones de digoxina se incrementan alrededor de un 15% cuando este medicamento es administrado concomitantemente con carvedilol. Por esta razón, se recomienda incrementar el monitoreo de las concentraciones de digoxina al iniciar, ajustar o discontinuar el tratamiento con carvedilol.

*Inductores e inhibidores del metabolismo hepático:* la rifampicina redujo las concentraciones plasmáticas de carvedilol en aproximadamente un 70%. La cimetidina aumentó el ABC en aproximadamente un 30%, pero no provocó cambios en la  $C_{max}$ .

*Amiodarona:* la amiodarona y su metabolito, desetilamiodarona, inhibidores del CYP2C9 y glicoproteína P, incrementan al menos al doble las concentraciones del S(-) enantiómero del carvedilol al menos al doble. La administración concomitante de amiodarona u otro inhibidor del CYP2C9 como fluconazol, junto con carvedilol puede incrementar las propiedades  $\beta$ - bloqueantes de carvedilol resultando en una reducción de la frecuencia o conducción cardíaca. Los pacientes

  
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 María Victoria Larrague  
 Co-Directora Técnica / MP. 15571  
 APODERADA



# PHOENIX

tienen que ser observados para detectar signos de bradicardia o bloqueo cardiaco, particularmente cuando uno de estos agentes es agregado a la medicación preexistente.

*Bloqueantes de los canales de calcio:* se han observado casos aislados de trastornos de la conducción (raramente con compromiso hemodinámico) cuando el carvedilol se coadministró con diltiazem. Como con otros agentes con propiedades β-bloqueantes, si carvedilol se administra oralmente con bloqueantes de los canales de calcio del tipo del verapamilo o diltiazem, se recomienda controlar el ECG (electrocardiograma) y la presión arterial.

*Insulina o hipoglucemiantes orales:* los agentes con propiedades β-bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Por lo tanto, se recomienda el control regular de la glucemia en estos pacientes.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

En estudios de 2 años de duración realizados en ratas a las que se administró carvedilol en dosis de hasta 75 mg/kg/día (12 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos al compararse sobre la base de mg/m<sup>2</sup>) o en ratones a los que se administró hasta 200 mg/kg/día (16 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>), carvedilol no tuvo efecto carcinogénico.

Carvedilol resultó negativo cuando se lo evaluó en los ensayos de genotoxicidad, mutagenicidad, pruebas *in vitro* de micronúcleos de hámster y las pruebas *in vivo* de linfocitos humanos para comprobar la presencia de clastogénesis.

En dosis mayor o igual a 200 mg/kg/día (mayor o igual a 32 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>), carvedilol resultó tóxico para las ratas adultas (sedación, reducción de la ganancia de peso) y se asoció con reducción en la cantidad de apareamientos exitosos, prolongación del tiempo de apareamiento, significativamente menos cuerpos lúteos e implantes por madre y reabsorción completa del 18% de las crías. El nivel de dosis sin efectos deletéreos sobre la fertilidad y toxicidad fue de 60 mg/kg/día (10 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>).

### **Efectos teratogénicos**

Los estudios realizados en ratas y conejas preñadas a las que se les administró carvedilol, revelaron un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación, en las ratas con dosis de 300 mg/kg/día (50 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) y en conejas con dosis de 75 mg/kg/día (25 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>). En las ratas, también se observó una disminución en el peso corporal fetal, con una dosis materna tóxica de 300 mg/kg/día (50 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>), que fue acompañada por un aumento en la frecuencia de fetos con retraso en el desarrollo esquelético (13° costilla faltante o deforme). En ratas, el nivel de dosis sin efectos de toxicidad observados durante el desarrollo, fue de 60 mg/kg/día (10 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>); en conejos fue de 15 mg/kg/día (5 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>).

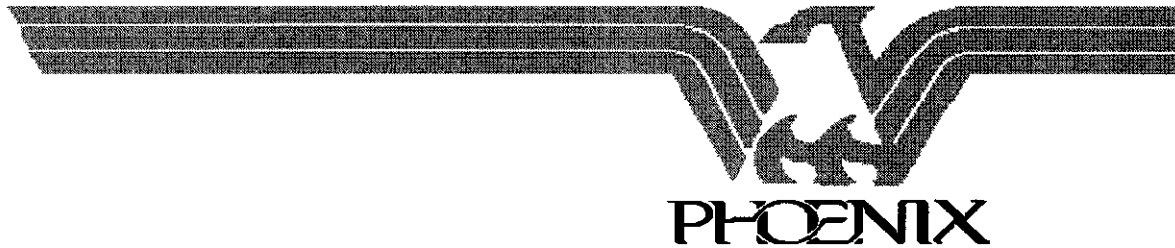
### **Embarazo**

Categoría C.

No hay estudios adecuados, ni bien controlados en mujeres embarazadas. Carvedilol debe utilizarse durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.  
Marta Victoria Larrague  
Co-Directora Técnica / MP. 15571  
APODERADA





### **Lactancia**

No se conoce si esta droga se excreta en la leche materna. Los estudios realizados en ratas han demostrado que el carvedilol y/o sus metabolitos (al igual que otros  $\beta$ -bloqueantes) atraviesan la barrera placentaria y se excretan en la leche materna. Se observó aumento de la mortalidad en la primera semana posparto en neonatos de ratas tratadas con 60 mg/kg/día (10 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) y un aumento superior durante el último trimestre, hasta el día 22° de lactancia. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y la posibilidad de reacciones adversas graves a causa de los  $\beta$ -bloqueantes en lactantes, especialmente bradicardia, se debe tomar una decisión en relación a la discontinuación de la lactancia o de la droga, teniendo en cuenta la importancia de esta para la madre. Los efectos de otros agentes  $\alpha$ - y  $\beta$ -bloqueantes incluyen sufrimiento perinatal y neonatal.

### **Uso en pediatría**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de carvedilol en pacientes menores de 18 años. En un estudio a doble ciego, 161 niños (con una edad media de 6 años, entre 2 meses de vida y 17 años; 45% de los cuales era menor de dos años) con insuficiencia cardíaca crónica quienes estaban recibiendo un tratamiento de base fueron randomizados a placebo o a dos niveles de dosis de carvedilol. Estos niveles de dosis produjeron una reducción de la frecuencia cardíaca de 4-6 latidos por minuto corregida con placebo, indicativo de actividad  $\beta$  bloqueante. La exposición suele ser menor en sujetos pediátricos que en adultos. Luego de 8 meses de seguimiento, no hubo efectos significativos del tratamiento en los resultados clínicos. Las reacciones adversas en este estudio clínico que ocurrieron en mas del 10% de los pacientes tratados con carvedilol de liberación inmediata y que ocurrieron el doble que en los pacientes a los que se les administro placebo, incluyen: dolor precordial (17% versus 6%), mareo (13% versus 2%) y disnea (11% versus 0%).

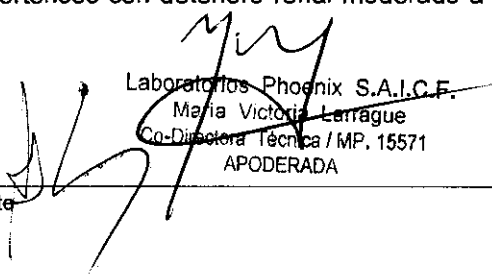
### **Uso en ancianos**

Con la excepción de los mareos en los pacientes hipertensos (incidencia de 8,8% en pacientes geriátricos, en comparación con 6% en pacientes más jóvenes), no se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los sujetos mayores y los más jóvenes en estudios clínicos realizados. De manera similar, en otras experiencias clínicas informadas no se identificaron diferencias en las respuestas entre los sujetos ancianos y los más jóvenes, sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunas de las personas mayores.

### **Uso en insuficiencia hepática y renal**

**Insuficiencia hepática:** En comparación con sujetos sanos, los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan concentraciones de carvedilol significativamente más elevadas (aproximadamente de 4 a 7 veces más elevadas) después de tratamientos de dosis únicas de carvedilol de liberación inmediata. El carvedilol esta contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**Insuficiencia renal:** Si bien el carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, se ha informado que las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentan en pacientes con deterioro renal después de la administración de carvedilol de liberación inmediata. Sobre la base de los datos promedio de ABC, se observaron concentraciones plasmáticas de carvedilol del 40% a 50% más elevadas en pacientes hipertensos con deterioro renal moderado a grave, en comparación con un

  
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 Maria Victoria Larrague  
 Co-Directora Técnica / MP. 15571  
 APODERADA



# PHOENIX

grupo control de pacientes hipertensos con función renal normal. No obstante, los rangos de los valores de ABC resultaron similares para ambos grupos. Los cambios en los niveles plasmáticos pico promedio fueron menos acentuados, aproximadamente del 12% al 26% más elevados en pacientes con deterioro de la función renal.

En forma consistente con su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, el carvedilol no es significativamente eliminado por hemodiálisis.

## **Reacciones adversas**

La seguridad de carvedilol se ha evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca (leve, moderada y severa), en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio y en pacientes hipertensos.

### **Insuficiencia cardíaca:**

Eventos adversos que se manifestaron más frecuentemente con carvedilol de liberación inmediata que con placebo (incidencia mayor al 3% en pacientes tratados con carvedilol, independientemente de la evaluación de causalidad).

Generales: Astenia, fatiga, aumento del nivel de digoxina, edema generalizado, edema en zonas declive del cuerpo.

Cardiovascular: bradicardia, hipotensión, síncope, angor pectoris.

Sistema Nervioso Central: Mareos, cefalea.

Gastrointestinal: Diarrea, náuseas, vómitos.

Metabólicos: Hiperglucemia, incremento del peso, incremento del BUN (nitrógeno uréico en sangre, por sus siglas en inglés), incremento del NPN (nitrógeno no proteico, por sus siglas en inglés), hipercolesterolemia, edema periférico.

Musculoesqueléticos: Artralgia.

Respiratorio: Incremento de la tos, rales.

Visión: visión anormal.

Se reportaron casos de insuficiencia cardíaca y disnea en estos estudios, pero resultaron equivalentes o superiores en los pacientes que recibieron placebo.

Los siguientes eventos adversos se informaron con una frecuencia mayor al 1% pero menor o igual al 3% y más frecuentemente con carvedilol, en pacientes con insuficiencia cardíaca leve, moderada o severa en diferentes estudios.

Incidencia mayor al 1% a menor o igual al 3%

Generales: alergia, malestar, hipovolemia, fiebre, edema de miembros inferiores.

Cardiovascular: exceso de líquidos, hipotensión postural, agravamiento de la angina de pecho, bloqueo AV, palpitaciones, hipertensión.

Sistema nervioso central y periférico: hipoestesia, vértigo, parestesia.

Gastrointestinal: melena, periodontitis.

Sistema biliar y hepático: aumento de GPT (transaminasa glutámico pirúvica, por sus siglas en inglés), aumento de GOT (transaminasa glutámica oxaloacética, por sus siglas en inglés).

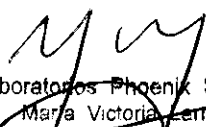
Metabolismo y nutrición: hiperuricemia, hipoglucemia, hiponatremia, aumento de la fosfatasa alcalina, glucosuria, hipovolemia, diabetes mellitus, aumento de GGT (gama-glutamin transferasa), pérdida de peso, hiperpotasemia, aumento en los niveles de creatinina.

Osteomuscular: calambres musculares.

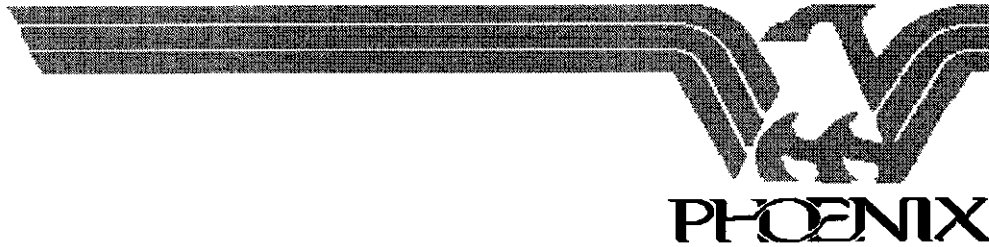
Plaquetas, sangrado y coagulación: disminución de protrombina, púrpura, trombocitopenia.

Psiquiátricos: somnolencia.

Reproductivo, varones: impotencia.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
María Victoria Carrágué  
Soc. Directora Técnica / MP. 15571  
APODERADA



Sentidos especiales: visión borrosa.

Sistema urinario: insuficiencia renal, albuminuria, hematuria.

Disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio:

Eventos adversos informados en más del 3% de los pacientes y que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo carvedilol: disnea, anemia y edema pulmonar.

Los siguientes eventos adversos se informaron con una frecuencia mayor del 1% pero menor o igual al 3% y con mayor frecuencia con carvedilol: síndrome gripal, accidente cerebrovascular, trastorno vascular periférico, hipotonía, depresión, dolor gastrointestinal, artritis y gota.

Hipertensión:

La incidencia global de eventos adversos en estudios clínicos aumentó con el incremento de la dosis. Para eventos adversos individuales esto, solo pudo ser distinguido para el evento de mareo, cuya frecuencia se incrementó de 2% a 5% cuando la dosis diaria total aumentaba de 6,25 mg a 50 mg.

Eventos adversos que se manifestaron en estudios clínicos en pacientes con hipertensión controlados con placebo, con una incidencia mayor al 1%, independientemente de la causa y que se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con la droga que en los tratados con placebo.

Cardiovascular: bradicardia, hipotensión postural, edema periférico.

Sistema Nervioso Central: mareos, insomnio.

Gastrointestinal: diarrea.

Hematológicos: plaquetopenia.

Metabólicos: hipertrigliceridemia.

En estos estudios, también se informaron disnea y fatiga, pero los índices resultaron equivalentes o mayores en los pacientes que recibieron placebo.

Los siguientes eventos adversos, no mencionados previamente, fueron reportados como posiblemente o probablemente relacionados con carvedilol en estudios internacionales abiertos o controlados con carvedilol en pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca.

Incidencia mayor del 0,1% a menor o igual del 1%

Cardiovascular: isquemia periférica, taquicardia.

Sistema nervioso central y periférico: hipoquinesia.

Gastrointestinal: bilirrubinemia, aumento de enzimas hepáticas (0,2% de los pacientes hipertensos y 0,4% de los pacientes con insuficiencia cardíaca discontinuaron el tratamiento debido a los aumentos en las enzimas hepáticas.

Psiquiátricos: nerviosismo, trastornos del sueño, agravamiento de la depresión, deterioro de la concentración, pensamiento anómalo, paranoia, inestabilidad emocional.

Sistema respiratorio: asma.

Sistema reproductivo: Masculino: disminución de la libido.

Piel y anexos: prurito, rash eritematoso, rash maculopapular, rash psoriasiforme, reacciones de fotosensibilidad.

Sentidos especiales: tinnitus.

Sistema urinario: aumento de la frecuencia miccional.

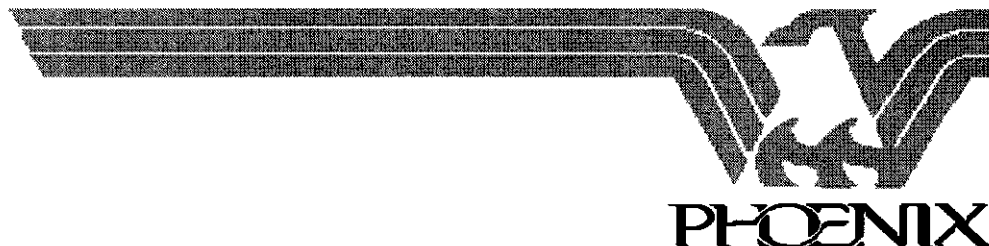
Sistema nervioso autónomo: sequedad bucal, aumento de la sudoración.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Victoria Larrague

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA



Metabolismo y nutrición: hipopotasemia, hipertrigliceridemia.  
Hematológico: anemia, leucopenia.

Los siguientes eventos se informaron con una incidencia menor o igual al 0,1% de los pacientes y son potencialmente importantes: bloqueo AV completo, bloqueo de rama, isquemia miocárdica, trastornos cerebrovasculares, convulsiones, migrañas, neuralgia, parestia, reacciones anafilactoideas, alopecia, dermatitis exfoliativa, amnesia, hemorragia gastrointestinal, broncoespasmo, edema pulmonar, disminución de la audición, alcalosis respiratoria, aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), disminución del HDL (lipoproteína de alta densidad, por sus siglas en inglés), pancitopenia y linfocitos atípicos.

Alteración de valores de laboratorio: se observaron aumentos reversibles de transaminasas séricas (ALT o AST) durante el tratamiento con carvedilol. Los índices de aumentos de las transaminasas (2 a 3 veces por encima del límite normal) observados durante los estudios clínicos fueron generalmente similares entre los pacientes tratados con carvedilol y los tratados con placebo. No obstante, con carvedilol, se observaron aumentos de las transaminasas los cuales se confirmaron por reexposición a la droga. En un estudio a largo plazo controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, aquellos tratados con carvedilol, presentaron valores más bajos en las transaminasas hepáticas que los tratados con placebo. Posiblemente esto se deba a las mejoras provocadas por el carvedilol en la función cardíaca, con una menor congestión hepática y/o una mejora en el flujo sanguíneo hepático.

El tratamiento con carvedilol no se ha asociado con cambios clínicamente significativos en los niveles de potasio sérico, triglicéridos totales, colesterol total, colesterol HDL, ácido úrico, nitrógeno ureico en sangre o creatinina.

No se registraron cambios clínicamente relevantes en las concentraciones séricas en ayunas de glucosa en pacientes hipertensos; estas concentraciones no se evaluaron en los estudios clínicos de insuficiencia cardíaca.

Durante la comercialización de carvedilol se han reportado las siguientes reacciones adversas:

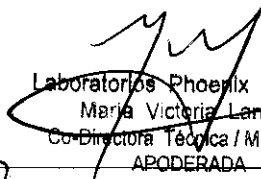
Ya que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.

Se han registrado pocos informes de anemia aplásica y reacciones cutáneas severas (síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme) y sólo en casos en que el carvedilol se administró en forma concomitante con otros medicamentos asociados con dichas reacciones. Se han reportado raras reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: reacciones anafilácticas, angioedema, y urticaria). Se han informado pocos casos de incontinencia urinaria en mujeres (que se resolvieron al discontinuar la medicación) y neumonitis intersticial.

### **Sobredosificación**

La sobredosis puede causar hipotensión severa, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden manifestarse trastornos respiratorios, broncoespasmos, vómitos, pérdida de la conciencia y convulsiones generalizadas.

El paciente debe colocarse en posición supina y en caso de ser necesario, se lo debe mantener en observación en terapia intensiva. Los lavados gástricos o la emesis inducida farmacológicamente pueden utilizarse poco después de la ingestión. Se pueden administrar para el tratamiento sintomático los siguientes agentes:

  
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 María Victoria Larrague  
 Co-Directora Técnica / MP. 15571  
 APODERADA



# PHOENIX

En caso de bradicardia excesiva: atropina 2 mg IV (intravenoso).

Para mantener la función cardiovascular: glucagón 5 a 10 mg IV rápidamente en 30 segundos, seguido de una infusión continua de 5 mg/h; simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina, adrenalina) en dosis de acuerdo con el peso corporal y el efecto deseado.

Si predomina la vasodilatación periférica, puede ser necesario administrar adrenalina o noradrenalina con supervisión continua de las condiciones circulatorias. Para la bradicardia resistente al tratamiento debería colocarse un marcapasos. Para el broncoespasmo deberían administrarse  $\beta$ -simpaticomiméticos (en aerosol o IV) o aminofilina IV. En caso de convulsiones, se recomienda una inyección intravenosa lenta de diazepam o clonazepam.

NOTA: En caso de intoxicación aguda con síntomas de shock, el tratamiento con antidotos debe continuarse por un período suficientemente prolongado de tiempo consistente con las 7 a 10 horas de vida media de carvedilol.

Se han informado casos de sobredosis con carvedilol solo o en combinación con otras drogas. Las cantidades ingeridas, en algunos casos, superaron los 1000 mg. Los síntomas experimentados incluyeron hipotensión arterial y bradicardia. Se realizó un tratamiento estándar de apoyo y los individuos se recuperaron.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

## **Conservación**

Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C, al abrigo de la luz.

## **Presentación**

*Rudoxil* se presenta en envases conteniendo 7, 14, 28, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo

## **MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.071.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: [info@phoenix.com.ar](mailto:info@phoenix.com.ar)

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: .../.../...



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

María Victoria Larrague

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA