



"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° 4602

BUENOS AIRES, 05 JUL 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006235-11-5 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 CR / CARVEDILOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA 10mg – 20mg – 40mg – 80mg; 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° 4602

"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 203 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 CR / 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 47, 48 a 68 y 69 a 89.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1723/05 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 47, 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



DISPOSICION N° **4602**

"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 y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.071 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - 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° 1-0047-0000-006235-11-5

DISPOSICION N° **4602**

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°..... **4602** ..... 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 CR / CARVEDILOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION CONTROLADA 10mg – 20mg – 40mg – 80mg.-

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° 2091/09.-	Prospectos de fs. 27 a 47, 48 a 68 y 69 a 89, corresponde desglosar de fs. 27 a 47.-

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"

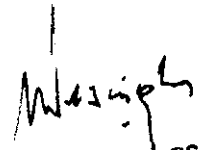
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

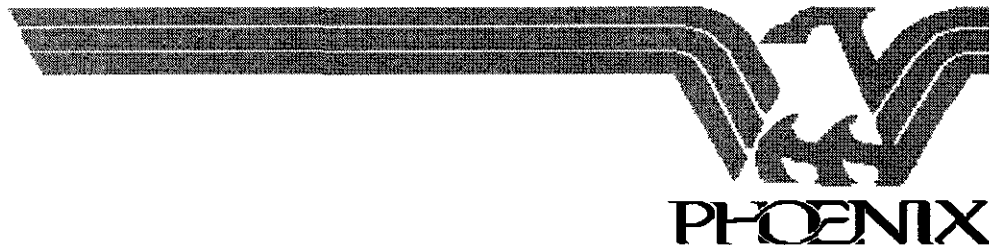
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización N° 52.071 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**4602**.....,del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-006235-11-5

DISPOSICIÓN N° **4602**

js

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



1602



## PROYECTO DE PROSPECTO

### RUDOXIL CR CARVEDILOL

Cápsulas de liberación controlada

Industria Argentina  
Venta bajo receta

#### Fórmula

Cada cápsula de:	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
contiene:				
Carvedilol fosfato hemihidrato (*)	10,16 mg	20,32 mg	40,64 mg	81,28 mg
Excipientes:				
Lauril-sulfato de sodio	0,50 mg	1,00 mg	—	—
Fosfato dibásico de calcio anhidro	10,34 mg	10,68 mg	40,36 mg	70,97 mg
Methocel K 100	—	—	—	134,75 mg
Methocel K 4	—	—	—	57,75 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2208 100M cps	77,50 mg	66,50 mg	110,00 mg	—
Dióxido de silicio coloidal	0,50 mg	0,50 mg	1,00 mg	1,75 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg	1,00 mg	2,00 mg	3,50 mg

(\*) Equivalente a 10, 20, 40 y 80 mg de Carvedilol fosfato, respectivamente.

#### 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 CR está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de 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.

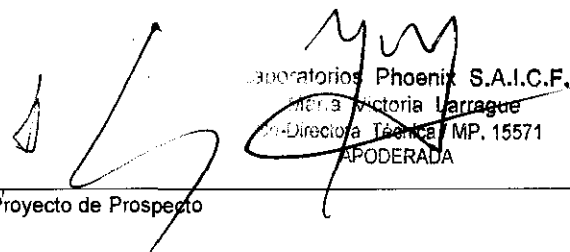
**Disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio:** RUDOXIL CR está indicado para reducir la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables que han sobrevivido la fase aguda de un infarto de miocardio y tienen una fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 40\%$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

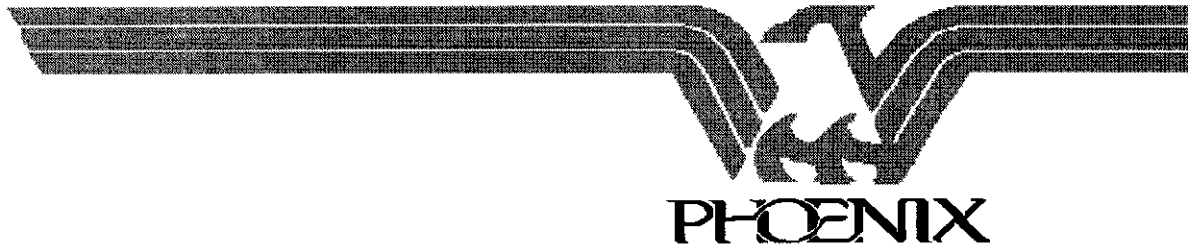
**Hipertensión:** RUDOXIL CR está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial. Puede utilizarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

#### Propiedades farmacológicas

##### Acción farmacológica

El fosfato de carvedilol es un  $\beta$ -bloqueante adrenérgico no selectivo con actividad  $\alpha_1$  bloqueante. Se compone de una mezcla racémica de dos estereoisómeros en la cual el S (-) enantiómero presenta actividad bloqueante no selectiva de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y ambos enantiómeros R(+) y

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



S(-) presentan actividad bloqueante  $\alpha$ -adrenérgica a igual potencia. Esta droga carece de actividad simpaticomimética intrínseca.

Insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda después de un infarto agudo de miocardio:  
Se desconoce la razón de los efectos favorables de carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda después de un infarto agudo de miocardio. La relación concentración-respuesta del  $\beta_1$ -bloqueo después de la administración de carvedilol de liberación controlada es equivalente ( $\pm 20\%$ ) a la de los comprimidos de carvedilol de liberación inmediata.

Hipertensión: No se ha establecido el mecanismo por el que el  $\beta_1$ -bloqueo produce un efecto antihipertensivo.

En estudios realizados en animales y humanos, se ha demostrado la actividad  $\beta$ -bloqueante del adrenoreceptor, 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 frecuente cuando se administra con alimentos a la dosis inicial recomendada y cuando los aumentos por ajuste de dosis se siguen de cerca.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se demostró que el efecto bloqueante  $\beta_1$  del carvedilol de liberación controlada (según lo estimado sobre la tasa de respuesta cardíaca durante una ergometría submáxima) es equivalente al observado con carvedilol de liberación inmediata, en fase estacionaria, en pacientes adultos con hipertensión esencial.

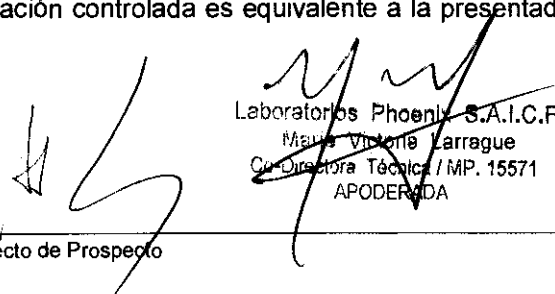
En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de carvedilol disminuyeron la resistencia vascular renal, sin que ocurrieran cambios en la tasa de filtrado glomerular ni en el flujo plasmático renal. Los cambios en la excreción de sodio, potasio, ácido úrico y fósforo en los 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 lo administra durante un mínimo de 4 semanas. También aumenta los niveles del péptido natriurético auricular.

### **Farmacocinética**

#### **Absorción:**

El carvedilol se absorbe rápida y completamente después de su administración por vía oral y presenta una biodisponibilidad absoluta del 25 al 35% debido a un extenso metabolismo de primer paso. Las cápsulas de liberación controlada tienen aproximadamente un 85% de la biodisponibilidad de los comprimidos de liberación inmediata de carvedilol. Para las dosis correspondientes, la exposición [área bajo la curva (ABC),  $C_{m\acute{a}x}$ , concentración valle] de carvedilol en la forma de cápsulas de liberación controlada es equivalente a la presentada por los comprimidos de carvedilol

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

# PHOENIX

de liberación inmediata, cuando ambos medicamentos se administran con alimentos. La absorción del carvedilol de liberación controlada es más lenta y más prolongada, comparada con la del comprimido de carvedilol de liberación inmediata, con concentraciones pico alcanzadas aproximadamente 5 horas después de su administración. Las concentraciones plasmáticas de carvedilol, aumentan de forma proporcional a la dosis, en el rango de dosis de 10 a 80 mg de carvedilol de liberación controlada. La variabilidad propia del sujeto y entre los sujetos para el ABC y  $C_{máx}$ , es similar en carvedilol de liberación controlada y en el carvedilol de liberación inmediata.

La administración de carvedilol de liberación controlada con alimentos de alto contenido graso tiene como consecuencia aumentos (~20%) en el ABC y  $C_{máx}$ , en comparación a cuando se lo administra con una comida estándar. Se observaron disminuciones en el ABC (27%) y  $C_{máx}$  (43%) cuando se administró carvedilol de liberación controlada en ayunas, en comparación con la administración del producto después de una comida estándar. Carvedilol de liberación controlada debe administrarse con las comidas.

En un estudio realizado en adultos, se espolvoreó el contenido de una cápsula de carvedilol de liberación controlada sobre puré de manzana y no se observaron efectos significativos en la exposición total (ABC) en comparación con la administración de la cápsula intacta después de una comida estándar; sin embargo, se observó una disminución en la  $C_{máx}$  (18%).

#### *Distribución:*

Más del 98% del carvedilol se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración en el rango terapéutico. El carvedilol es un compuesto básico, lipofílico, con un volumen de distribución en fase estacionaria de aproximadamente 115 l, lo que indica una distribución significativa hacia los tejidos extravasculares.

#### *Metabolismo y Excreción:*

El carvedilol se metaboliza extensamente. Después de la administración oral de carvedilol radiomarcado a voluntarios sanos, la droga representó sólo el 7% de la radioactividad total en plasma, según lo estimado por el ABC. Menos del 2% de la dosis se excretó intacta en orina. El carvedilol se metaboliza principalmente por glucuronidación y oxidación del anillo aromático. Los metabolitos oxidativos se metabolizan por conjugación a través de la glucuronidación y la sulfatación. Los metabolitos del carvedilol se excretan principalmente por la vía biliar en las heces. La desmetilación e hidroxilación del anillo fenólico produce tres metabolitos activos con actividad  $\beta$ -bloqueante del receptor. Según algunos estudios preclínicos realizados, el metabolito 4'-hidroxifenilo es aproximadamente 13 veces más potente que el carvedilol para el  $\beta$ -bloqueo.

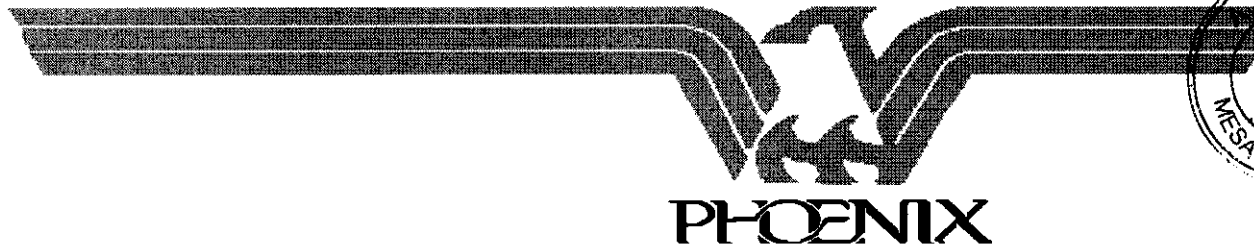
En comparación con carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una actividad vasodilatadora débil. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos son de aproximadamente un décimo de las observadas con carvedilol y presentan un perfil farmacocinético similar a la droga original.

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 controlada en sujetos sanos. El clearance aparente es de 90 l/h y 213 l/h para R(+) y S(-) carvedilol, respectivamente.

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

Phoenix S.A.I.C.F.  
 Victoria Larroque  
 Directora Técnica / M.F. 15571  
 APODERADA





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).

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

**Insuficiencia cardíaca:** Después de la administración de los comprimidos de carvedilol de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas de esta sustancia en fase estacionaria y sus enantiómeros, aumentaron proporcionalmente al rango de dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca. En comparación con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron un aumento en los valores medios de ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  de carvedilol y sus enantiómeros, hasta un 50% o 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 al observado en sujetos sanos.

Para los correspondientes niveles de dosis, la farmacocinética en fase estacionaria de carvedilol (AUC,  $C_{m\acute{a}x}$  y concentraciones valle) observada después de la administración de carvedilol de liberación controlada a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (leve, moderada y grave) resultó similar a la observada después de la administración de comprimidos de carvedilol de liberación inmediata.

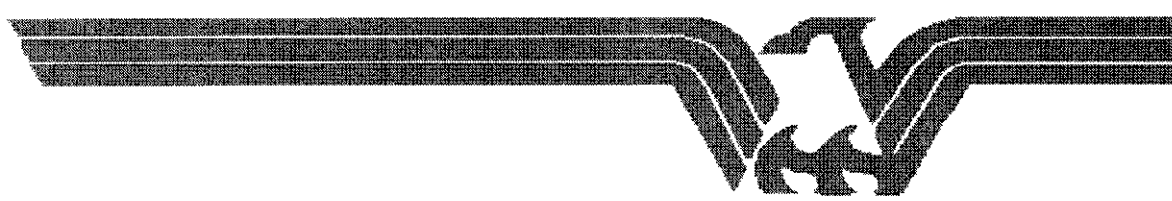
**Hipertensión:** para niveles de dosis correspondientes, la farmacocinética (ABC,  $C_{m\acute{a}x}$  y concentraciones valle) observada al administrarse carvedilol de liberación controlada resultó equivalente ( $\pm 20\%$ ) a la observada con comprimidos de carvedilol de liberación inmediata, después de la administración reiterada en pacientes con hipertensión esencial.

**Ancianos:** los niveles plasmáticos de carvedilol alcanzan un promedio aproximadamente 50% mayor en ancianos en comparación con los sujetos sanos después de la administración de carvedilol de liberación inmediata.

**Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios con carvedilol de liberación controlada en individuos con insuficiencia hepática. En comparación con sujetos sanos, los pacientes con enfermedad hepática cirrótica 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 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**Insuficiencia renal:** no se han realizado estudios con carvedilol de liberación controlada en pacientes con 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

Laboratorios Phoenix S.A.S.C.F.  
 M<sup>ca</sup> Victoria Lanague  
 Co-Directora Técnica / MP. 46571  
 AFODERADA



# PHOENIX

elevadas en pacientes hipertensos con deterioro renal moderado a grave, 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 coherente con su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, el carvedilol no parece ser significativamente eliminado por hemodiálisis.

### **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.

Se realizaron los siguientes estudios sobre interacción entre drogas con comprimidos de carvedilol de liberación inmediata.

*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 realizado en 10 voluntarios sanos de sexo masculino, la cimetidina (1000 mg diarios) aumentó el ABC de carvedilol en fase estacionaria en un 30% y no se observaron cambios en la C<sub>máx</sub>.

*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, en 12 pacientes hipertensos.

*Gliburida:* en un estudio realizado en 12 voluntarios sanos, 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 en 12 pacientes con hipertensión. De igual modo, la hidroclorotiazida no afectó la farmacocinética de carvedilol.


*Rifampicina:* en un estudio farmacocinético realizado en 8 voluntarios sanos de sexo masculino, la rifampicina (600 mg diarios durante 12 días) disminuyó el ABC y la C<sub>máx</sub> de carvedilol en aproximadamente un 70%.

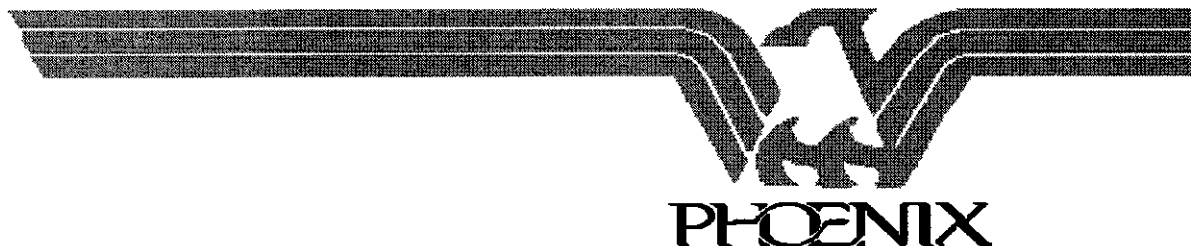
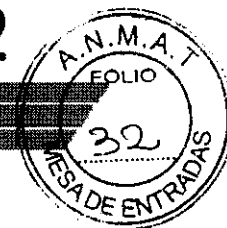
*Torsemida:* en un estudio realizado en 12 voluntarios sanos, la administración oral combinada de 25 mg de carvedilol y 5 mg de torsemida una vez por día, durante 5 días, no produjo diferencias significativas en la farmacocinética, en comparación con la administración de cada una de las drogas en forma 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 a 9 voluntarios sanos.

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

RUDOXIL CR es una cápsula de liberación controlada que se debe administrar una vez por día. Los pacientes controlados con comprimidos de carvedilol de liberación inmediata, solo o en combinación con otras drogas, pueden cambiar por RUDOXIL CR cápsulas de liberación controlada según las dosis diarias totales que se indican en la siguiente tabla.

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



**Conversión de dosis:**

Dosis diaria de comprimidos de carvedilol de liberación inmediata.

6,25 mg (3,125 mg dos veces por día)  
 12,5 mg (6,25 mg dos veces por día)  
 25 mg (12,5 mg dos veces por día)  
 50 mg (25 mg dos veces por día)

Dosis diaria de RUDOXIL CR cápsulas.

10 mg una vez por día  
 20 mg una vez por día  
 40 mg una vez por día  
 80 mg una vez por día

RUDOXIL CR debe tomarse una vez por día, en la mañana, con alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras y su contenido no debe triturarse, masticarse ni tomarse en dosis divididas.

*Administración alternativa:* las cápsulas pueden abrirse cuidadosamente para espolvorear los gránulos sobre una cucharada de puré de manzanas. El puré de manzanas no debe estar tibio porque, de esa manera, se podrían afectar las propiedades de liberación modificada de esta formulación. La mezcla del medicamento y el puré debe consumirse inmediatamente y en su totalidad. La mezcla del medicamento con el puré no debe guardarse para uso futuro. No se ha comprobado la absorción de los gránulos espolvoreados sobre otros alimentos.

**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 CR, se recomienda minimizar la retención de líquidos. La dosis inicial recomendada de RUDOXIL CR es de 10 mg una vez por día durante 2 semanas. En los pacientes que toleran una dosis de 10 mg una vez por día puede aumentarse a 20, 40 y 80 mg en intervalos sucesivos de, por lo menos, 2 semanas. Si las dosis mayores no son toleradas, los pacientes deben mantenerse con la dosis menor.

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 que los síntomas podrían causar lesiones.

Los síntomas de vasodilatación no requieren tratamiento, pero es conveniente hacer un intervalo entre el momento de administrar la dosis de RUDOXIL CR y la del inhibidor de la ECA, o reducir temporariamente la dosis del inhibidor de la ECA. La dosis de RUDOXIL CR 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.

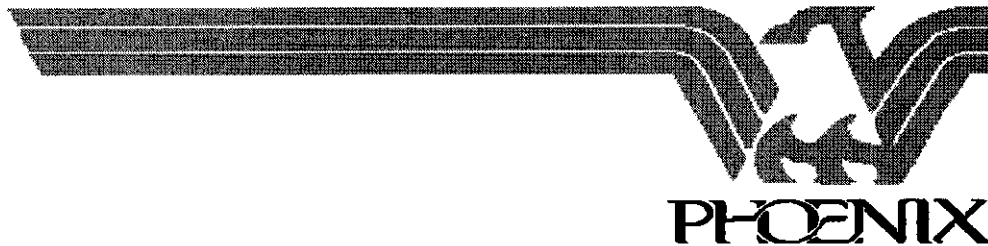
La dosis de RUDOXIL CR debe reducirse si los pacientes presentan bradicardia (frecuencia cardíaca < 55 latidos/minuto).

Los episodios de mareos o retención de líquidos durante el comienzo del tratamiento con carvedilol de liberación controlada, generalmente, pueden controlarse sin discontinuar el tratamiento y no impiden que el posterior ajuste de dosis sea satisfactorio, ni que la respuesta a RUDOXIL CR 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 CR puede iniciarse tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes ambulatorios después de que el paciente esté

laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 México, Victoria Lezrague  
 Director Técnico, MP. 15571  
 APODERADA



hemodinámicamente estable y la retención de líquidos se haya minimizado. Se recomienda que el tratamiento con RUDOXIL CR se inicie con 20 mg una vez por día y que la dosis se aumente entre los 3 y los 10 días posteriores, según la tolerancia, hasta 40 mg una vez por día y luego, hasta 80 mg una vez por día. Deben mantenerse las dosis menores si las dosis superiores no son toleradas. El régimen de dosis recomendado no debe alterarse en pacientes que recibieron tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes orales o IV (intravenoso) durante la fase aguda del infarto de miocardio.

### **Hipertensión**

LA DOSIS DEBE SER INDIVIDUALIZADA. La dosis inicial recomendada de RUDOXIL CR es de 20 mg una vez por 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 hasta 40 mg una vez por 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 80 mg una vez por día, si se tolera y se necesita.

Si bien no se ha estudiado específicamente, puede anticiparse que el efecto antihipertensivo total de carvedilol de liberación controlada puede observarse dentro de los 7 a los 14 días, como se ha demostrado con carvedilol de liberación inmediata. La dosis diaria total no debe superar los 80 mg. Puede esperarse que el agregado de un diurético a RUDOXIL CR o de RUDOXIL CR a un diurético produzca efectos aditivos y exacerbe el componente ortostático de su efecto.

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

RUDOXIL CR no debe administrarse a pacientes con deterioro hepático severo.

### **Uso en geriatría**

Al cambiar a pacientes mayores (65 años de edad o mayores) quienes están tomando la dosis máxima de carvedilol de liberación inmediata (12,5 mg o 25 mg dos veces al día) a carvedilol de liberación controlada; debe considerarse una dosis de inicio menor para minimizar el riesgo de mareo, síncope o hipotensión. Pacientes que han hecho el cambio y que han tolerado carvedilol de liberación controlada deben, como es apropiado, aumentarse su dosis luego de dos semanas.

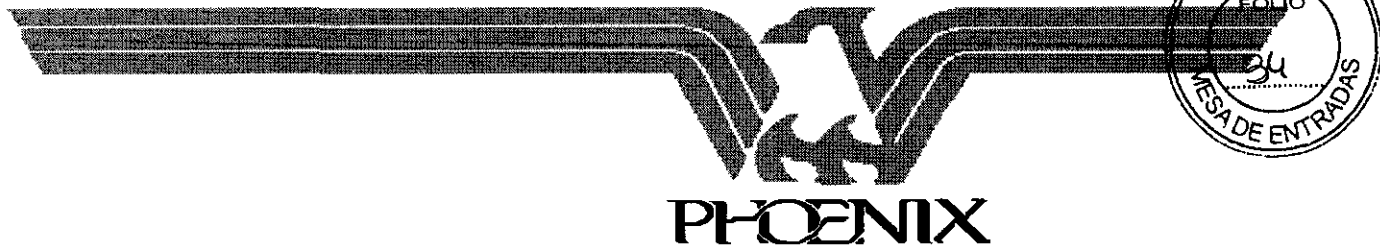
### **Contraindicaciones**

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

Carvedilol de liberación controlada está contraindicado en pacientes con asma bronquial (se informaron dos casos de muerte de pacientes en estado asmático que recibieron dosis únicas de carvedilol de liberación inmediata) o condiciones broncoespásticas relacionadas; bloqueo A-V (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 requieran el uso de inotrópicos por vía intravenosa. Dichos pacientes deben abandonar gradualmente el tratamiento intravenoso antes de comenzar el tratamiento con carvedilol de liberación controlada.

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

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



### **Advertencias y precauciones**

#### ***Suspensión del tratamiento con carvedilol de liberación controlada***

Se debe advertir a los pacientes con enfermedad coronaria que estén siendo tratados con carvedilol de liberación controlada, sobre los riesgos de la discontinuación abrupta del tratamiento. Se ha reportado exacerbación severa de la angina de pecho, infarto de miocardio y arritmias ventriculares, en pacientes que interrumpieron abruptamente el tratamiento (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 de liberación controlada, los pacientes deben ser cuidadosamente observados y advertidos de limitar la actividad física al mínimo. Carvedilol de liberación controlada 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 liberación controlada 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 de liberación controlada, 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. Se informó bradicardia en 0,5% de los pacientes que recibieron carvedilol de liberación controlada, en un estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda.

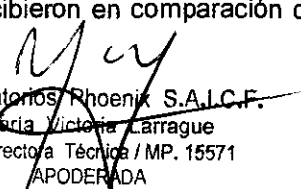
No se informaron casos de bradicardia en el estudio clínico con carvedilol de liberación controlada en hipertensión. No obstante, si el rango de pulsaciones cae debajo de los 55 latidos/minuto, la dosis de carvedilol de liberación controlada debe reducirse.

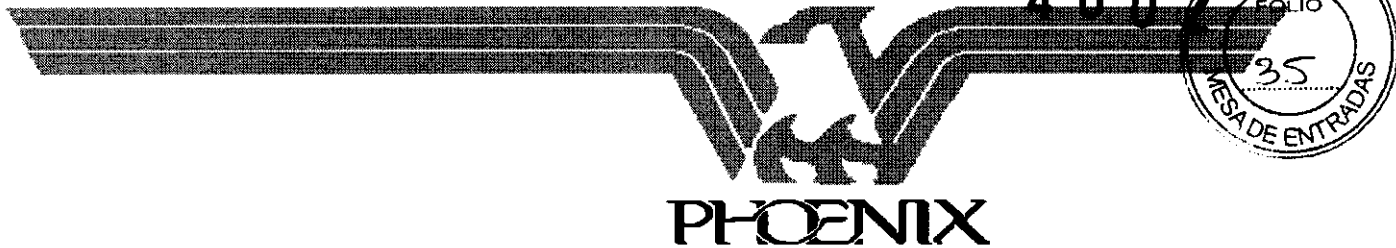
#### ***Hipotensión***

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 efectos alcanzó su pico durante los primeros 30 días de dosificación, momento que se corresponde con el ajuste ascendente de la dosis y que fue 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 comparativo de pacientes con insuficiencia cardíaca, se cambió a carvedilol de liberación controlada o se los mantuvo con carvedilol de liberación inmediata, hubo un aumento de dos veces en la incidencia de hipotensión, síncope o mareos en pacientes mayores (>65 años) que cambiaron de la mayor dosis de carvedilol de liberación inmediata (25 mg dos veces al día) a carvedilol de liberación controlada 80 mg una vez al día.

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 efectos fueron motivo de discontinuación del tratamiento en 1,1% de los pacientes que recibieron carvedilol, en comparación con 0,8% de los pacientes que recibieron placebo.

En la evaluación clínica de carvedilol de liberación controlada en pacientes hipertensos, se informó síncope en 0,3% de los pacientes que lo recibieron en comparación con 0% de los pacientes que

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



recibieron placebo. No se registraron informes de hipotensión postural en este estudio. Ocurrió hipotensión postural en 1,8% y síncope en 0,1% de los pacientes hipertensos que recibieron carvedilol de liberación inmediata, principalmente después de la dosis inicial o en el 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, con disfunción ventricular izquierda, 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 3,9% y 1,9% de los pacientes, respectivamente. Estos efectos fueron la causa de la discontinuación del tratamiento en 2,5% de los pacientes que recibieron carvedilol, en comparación con 0,2% de los pacientes que recibieron placebo.

A partir de entonces la dosis debe aumentarse lentamente y el medicamento debe tomarse con alimentos. Al comienzo del tratamiento, se debe advertir a los pacientes que eviten determinadas situaciones, como conducir o realizar tareas peligrosas, ya que en caso de síncope se podrían producir lesiones.

#### ***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 de liberación controlada hasta tanto se recupere la estabilidad clínica.

En forma ocasional, es necesario disminuir la dosis de carvedilol de liberación controlada o discontinuarlo temporalmente. Dichos episodios no impiden el éxito posterior al ajuste de la dosis o de una respuesta favorable al carvedilol de liberación controlada. 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.

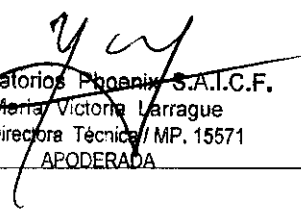
#### ***Broncoespasmo no alérgico***

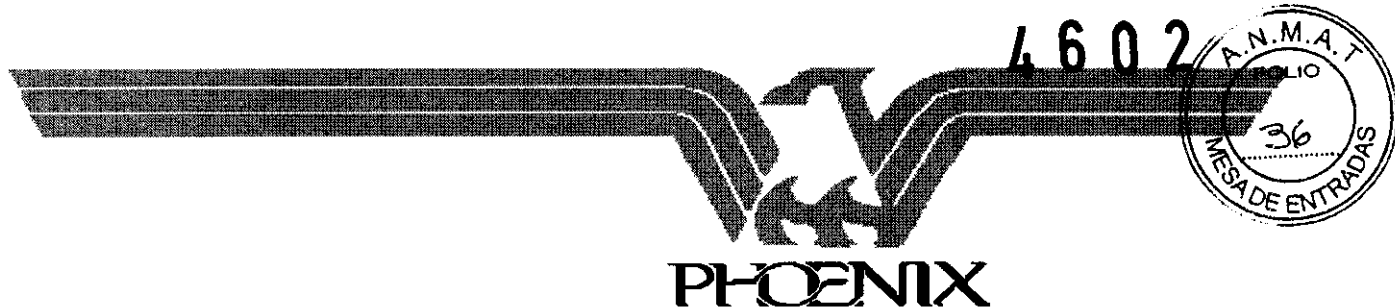
En general, los pacientes con enfermedad broncoespástica (por ejemplo: enfisema y bronquitis crónica) no deben recibir  $\beta$ -bloqueantes. No obstante, carvedilol de liberación controlada puede utilizarse con precaución en pacientes que no responden o no pueden tolerar otros agentes antihipertensivos. Si se utiliza carvedilol de liberación controlada, 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 enfermedad broncoespástica fueron enrolados si no necesitaban medicación oral o inhalable para tratar la enfermedad broncoespástica. En dichos pacientes, se recomienda utilizar carvedilol de liberación controlada 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

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



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 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 controlada, 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 dopaje 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 de liberación controlada. Asimismo, se recomienda discontinuar o reducir la administración si empeora la función renal.

#### ***Anestesia y cirugía mayor***

Si el tratamiento con carvedilol de liberación controlada 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***

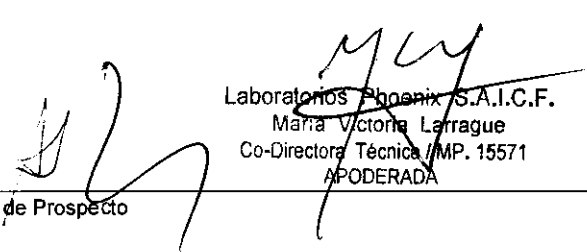
El bloqueo  $\beta$ -adrenérgico puede enmascarar signos clínicos de hipertiroidismo, como la taquicardia. La suspensión abrupta del tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes puede ser seguida de una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar un ataque tiroideo.

#### ***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

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



# PHOENIX

ser cauto al administrar carvedilol de liberación controlada en pacientes en quienes se sospecha angina variante de Prinzmetal.

### **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 al estímulo repetido, ya sea accidental, diagnóstico o terapéutico. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizadas para tratar una reacción alérgica.

### **Interacciones medicamentosas**

**Inhibidores de la CYP2D6:** 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.

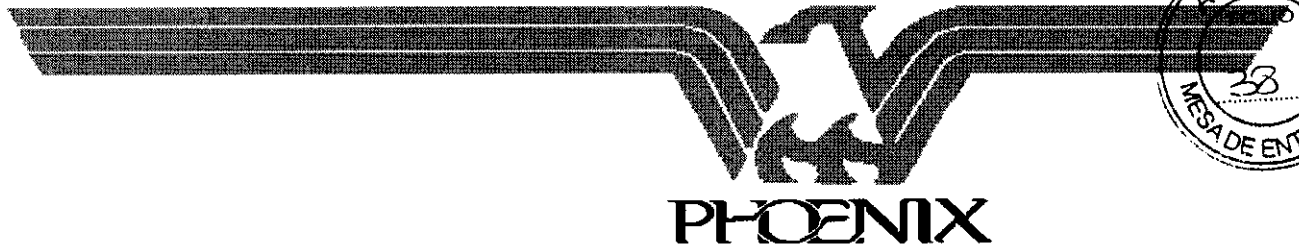
**Ciclosporina:** después del inicio del tratamiento con carvedilol en 21 pacientes con trasplante renal con rechazo vascular crónico, se observaron aumentos moderados en las concentraciones valle promedio de ciclosporina. En aproximadamente el 30% de los pacientes, la dosis de ciclosporina debió reducirse 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 de liberación controlada. **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 puede incrementar los niveles de carvedilol resultando en una mayor reducción de la frecuencia o conducción cardíaca. La amiodarona y su metabolito, N-desetilamiodarona, inhibidores del CYP2C9 y glicoproteína P, incrementan las concentraciones de S(-) enantiómero del carvedilol. La administración concomitante de amiodarona u otro inhibidor del

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





CYP2C9 como fluconazol, junto con carvedilol de liberación controlada puede incrementar las propiedades  $\beta$  bloqueantes de carvedilol resultando en una reducción de la frecuencia o conducción cardíaca. Los pacientes tienen que ser observados para detectar signos de bradicardia o bloqueo cardíaco, principalmente 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  $\beta$ -bloqueantes, si carvedilol de liberación controlada 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  $\beta$ -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.

**Inhibidores de la bomba de protones:** no se observa un aumento significativo en el ABC ni en la  $C_{max}$  cuando se administran en forma concomitante cápsulas de carvedilol de liberación controlada con pantoprazol.

#### **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  $mg/m^2$ ) o en ratones a los que se administró hasta 200 mg/kg/día (16 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de  $mg/m^2$ ), carvedilol no tuvo efecto carcinogénico.

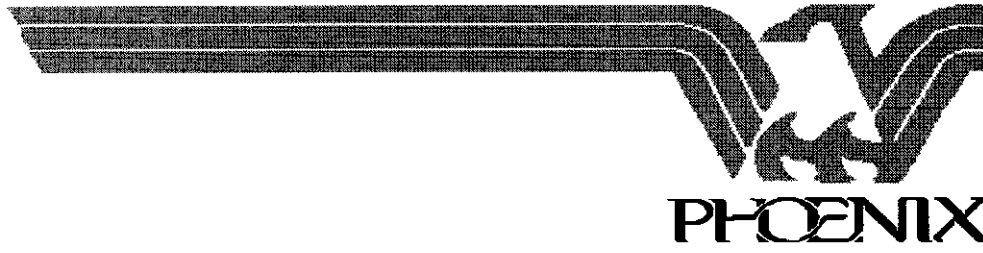
Carvedilol resultó negativo cuando se lo evaluó en los ensayos de genotoxicidad, mutagenicidad, pruebas *in vitro* de micronúcleos de hámster y las pruebas *in vivo* de linfocitos humanos para comprobar la presencia de clastogénesis.

En dosis mayor o igual a 200 mg/kg/día (mayor o igual a 32 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de  $mg/m^2$ ), 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 camadas. 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  $mg/m^2$ ).

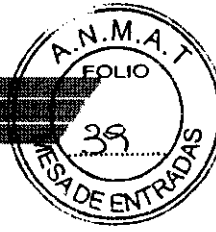
#### **Efectos teratogénicos**

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  $mg/m^2$ ) y en conejas con dosis de 75 mg/kg/día (25 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de  $mg/m^2$ ). 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  $mg/m^2$ ), que fue acompañada por un aumento en la frecuencia de fetos con retraso en el desarrollo esquelético (13<sup>o</sup> 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  $mg/m^2$ ); en conejos fue de 15 mg/kg/día (5 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de  $mg/m^2$ ).

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



4602



**Embarazo**

Categoría C.

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

**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**

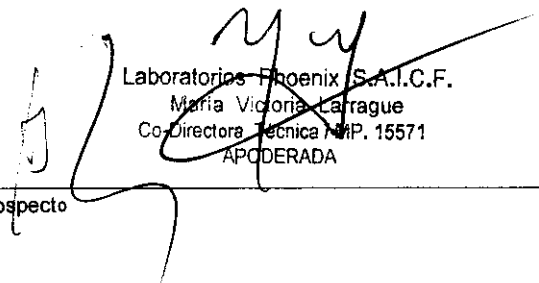
No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de carvedilol en pacientes menores de 18 años.

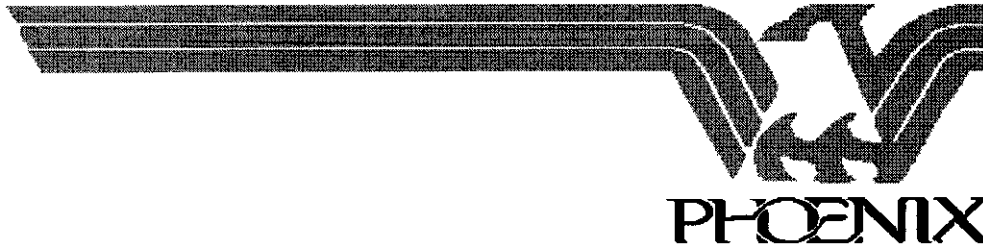
En un estudio a doble ciego, 161 niños (con una edad media de 6 años, entre 2 meses de vida y 17 años; 45% de los cuales era menor de dos años) con insuficiencia cardíaca crónica [clase II-IV según NYHA, fracción de eyección ventricular <40% para niños con un ventrículo izquierdo(VI) sistémico, y una disfunción ventricular cualitativa moderada-severa como contrapartida de aquellos con un ventrículo sistémico que no era un VI] 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**

Los estudios clínicos de carvedilol realizados en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio, no incluyeron cantidades suficientes de personas de 65 años o mayores para determinar si responden de manera distinta que los pacientes más jóvenes.

Un estudio randomizado (n=405) que comparaba pacientes que padecen insuficiencia cardíaca leve a severa que fueron cambiados a carvedilol de liberación controlada o mantenidos con carvedilol de liberación inmediata, incluyó 220 pacientes mayores de 65 años. En este grupo de pacientes mayores, la incidencia de mareos, hipotensión y síncope fue del 24% (18/75) en pacientes que rotaron de la dosis más alta de carvedilol de liberación inmediata (25 mg dos veces por día) a la más alta dosis de carvedilol de liberación controlada (80 mg una vez al día) comparado con el 11% (4/36) en pacientes que continuaron con el tratamiento con carvedilol de liberación inmediata (25 mg dos

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



veces por día). Cuando se rota de la dosis más alta de carvedilol de liberación inmediata a carvedilol de liberación controlada, se recomienda una dosis menor al inicio en pacientes mayores.

La siguiente información está disponible para estudios de carvedilol de liberación inmediata. De los pacientes con insuficiencia cardíaca, aleatorizados a recibir carvedilol en los estudios clínicos multicéntricos, el 31% tenía 65 años o más y 7,3% tenía 75 años o más. En otro estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, el 47% tenía 65 años o más y 15% tenía 75 años o más. De los pacientes que recibieron carvedilol en estudios internacionales de insuficiencia cardíaca, el 42% tenía 65 o más años. De los pacientes con infarto de miocardio que se aleatorizaron para recibir carvedilol en otro estudio multicéntrico aleatorizado, el 48% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. De los pacientes hipertensos tratados con carvedilol en estudios clínicos de seguridad y eficacia, 21% tenían 65 años o más. De los pacientes que recibieron carvedilol de liberación inmediata en estudios clínicos de hipertensión realizados en todo el mundo, 24% tenían 65 años o más.

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 cada una de estas poblaciones. 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**

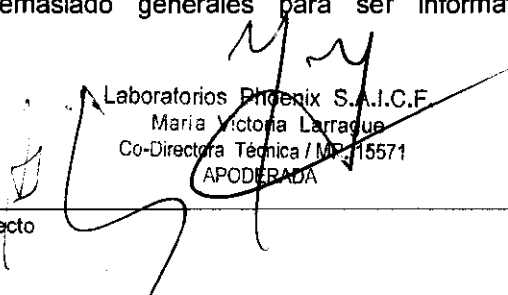
**Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios con carvedilol de liberación controlada en individuos con insuficiencia hepática. En comparación con sujetos sanos, los pacientes con enfermedad hepática cirrótica presentan concentraciones de carvedilol significativamente más elevadas (aproximadamente de 4 a 7 veces más elevadas) después de tratamientos de dosis únicas de carvedilol de liberación inmediata. El carvedilol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

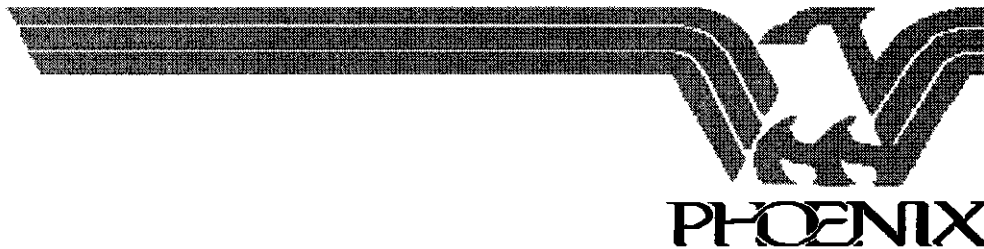
**Insuficiencia renal:** no se han realizado estudios con carvedilol de liberación controlada en pacientes con insuficiencia renal. Si bien el carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, se ha informado que las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentan en pacientes con deterioro renal 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 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 coherente 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 grave), en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio y en pacientes hipertensos. El perfil de eventos adversos resultó coherente con la farmacología de la droga y el estado de salud de los pacientes en los estudios clínicos. Se excluyeron los eventos adversos considerados demasiado generales para ser informativos y los no asociados

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



razonablemente con el uso de la droga. En general, las tasas de eventos adversos resultaron similares entre los diferentes subgrupos demográficos (hombres y mujeres, ancianos y no ancianos, de raza negra y no negra).

La seguridad del carvedilol de liberación controlada se evaluó en un estudio clínico de 4 semanas de duración (2 semanas de carvedilol de liberación inmediata y dos semanas de carvedilol de liberación controlada) que incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable de grado leve, moderada o grave y en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto agudo de miocardio. El perfil de eventos adversos observado con carvedilol de liberación controlada en este estudio pequeño a corto plazo, resultó similar al observado con carvedilol de liberación inmediata. No se esperaban diferencias en cuanto a la seguridad, debido a los similares niveles plasmáticos del carvedilol de liberación controlada y el carvedilol de liberación inmediata.

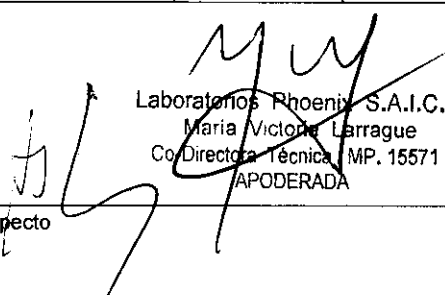
*Insuficiencia cardíaca:* la siguiente información describe la experiencia en cuanto a la seguridad de carvedilol de liberación inmediata en casos de insuficiencia cardíaca.

La seguridad de carvedilol en insuficiencia cardíaca ha sido extensamente evaluada en pacientes de todo el mundo que participaron en estudios clínicos controlados con placebo. Aproximadamente el 60% del total de la población tratada en estudios clínicos controlados con placebo recibió carvedilol durante un mínimo de 6 meses y el 30% recibió carvedilol durante un mínimo de 12 meses. En un par de estudios multicéntricos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica leve a moderada que recibieron tratamiento con carvedilol vs placebo y en un estudio con pacientes con insuficiencia cardíaca severa, los índices de discontinuación por reacciones adversas, resultaron similares en los pacientes que recibieron carvedilol y en los que recibieron placebo. En estos estudios clínicos, la única causa de discontinuación mayor al 1% y que se manifestó con mayor frecuencia en el grupo con carvedilol, fueron los mareos (1,3% con carvedilol y 0,6% con placebo - estudio clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca severa).

La siguiente tabla muestra los eventos adversos reportados en pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada y grave, enrolados en los estudios clínicos mencionados. Los eventos adversos que se presentan a continuación, son los que se manifestaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con la droga, con una incidencia mayor del 3%, independientemente de la causa. La exposición promedio a la medicación del estudio fue de 6,3 meses, tanto para los pacientes que recibieron carvedilol como para los que recibieron placebo (en pacientes con insuficiencia cardíaca de leve a moderada) y de 10,4 meses en el estudio realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

*Eventos adversos (% de ocurrencia) que se manifestaron más frecuentemente con carvedilol de liberación inmediata que con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada (incidencia mayor al 3% en pacientes tratados con carvedilol, independientemente de la causa)*

	Insuficiencia cardíaca leve a moderada		Insuficiencia cardíaca grave	
	Carvedilol (n = 765)	Placebo (n = 437)	Carvedilol (n = 1156)	Placebo (n = 1133)
<i>Generales</i>				
Astenia	7	7	11	9
Fatiga	24	22	-	-
Aumento en el nivel de digoxina	5	4	2	1
Edema generalizado	5	3	6	5

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

# PHOENIX

	Insuficiencia cardíaca leve a moderada		Insuficiencia cardíaca grave	
	Carvedilol (n = 765)	Placebo (n = 437)	Carvedilol (n = 1156)	Placebo (n = 1133)
Edema de las áreas declive del cuerpo	4	2	-	-
<i>Cardiovascular</i>				
Bradicardia	9	1	10	3
Hipotensión	9	3	14	8
Síncope	3	3	8	5
Angina de pecho	2	3	6	4
<i>Sistema nervioso central</i>				
Mareos	32	19	24	17
Cefalea	8	7	5	3
<i>Gastrointestinal</i>				
Diarrea	12	6	5	3
Náuseas	9	5	4	3
Vómitos	6	4	1	2
<i>Metabolismo</i>				
Hiper glucemia	12	8	5	3
Aumento de peso	10	7	12	11
Aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN)	6	5	-	-
Aumento del nitrógeno no proteico (NPN)	6	5	-	-
Hipercolesterolemia	4	3	1	1
Edema periférico	2	1	7	6
<i>Músculo-esquelético</i>				
Artralgia	6	5	1	1
<i>Respiratorio</i>				
Aumento de la tos	8	9	5	4
Estertores	4	4	4	2
<i>Visión</i>				
Visión anormal	5	2	-	-

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.

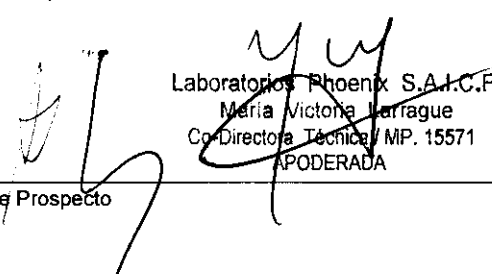
*Incidencia mayor al 1% a menor o igual al 3%:*

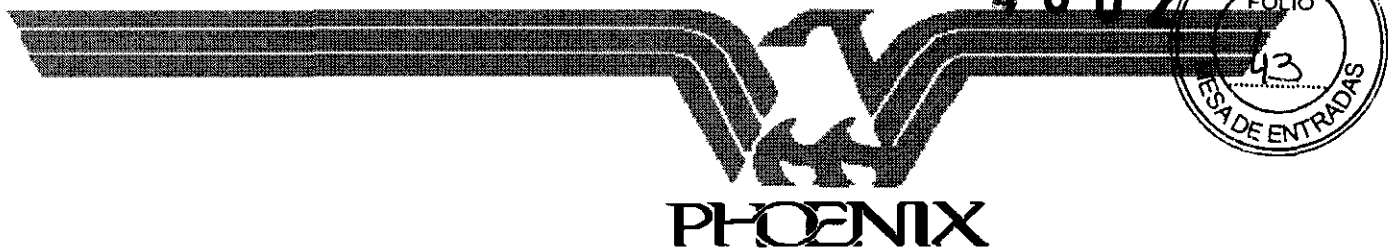
Generales: alergia, malestar, hipovolemia, fiebre, edema maleolar.

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.

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



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, hipervolemia, diabetes mellitus, aumento de GGT (gama-glutamin transferasa), pérdida de peso, hiperpotasemia, aumento en los niveles de creatinina.

Músculo esquelético: calambres musculares.

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

Psiquiátricos: somnolencia.

Reproductivo, varones: impotencia.

Sentidos especiales: visión borrosa.

Sistema urinario: insuficiencia renal, albuminuria, hematuria.

*Disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio:* la siguiente información describe la experiencia en cuanto a la seguridad de carvedilol de liberación inmediata en la disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio.

En un estudio multicéntrico, realizado en pacientes con disfunción ventricular izquierda posterior a un infarto, en donde se randomizó a los pacientes a recibir carvedilol versus placebo, aproximadamente el 75% de los pacientes recibieron carvedilol por al menos 6 meses y 53% recibieron carvedilol por al menos 12 meses. Los pacientes fueron tratados durante un promedio de 12,9 meses con carvedilol y 12,8 meses con placebo.

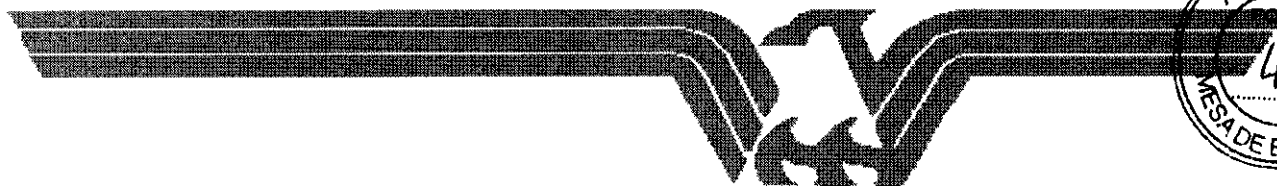
En este estudio, los únicos eventos adversos adicionales a los informados en los estudios clínicos mencionados anteriormente informados en más del 3% de los pacientes y que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo carvedilol fueron: disnea, anemia y edema pulmonar. Los siguientes eventos adversos 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. Los índices totales de discontinuación debido a eventos adversos fueron similares en ambos grupos de pacientes; la única causa de discontinuación mayor del 1%, y que se manifestó con mayor frecuencia en el grupo que recibió carvedilol, fue hipotensión (1,5% con carvedilol, 0,2% con placebo).

*Hipertensión:* se evaluó la seguridad de carvedilol de liberación controlada en un estudio doble ciego de 8 semanas de duración, realizado en personas con hipertensión esencial. El perfil de eventos adversos observados con carvedilol de liberación controlada resultó similar al observado con carvedilol de liberación inmediata. Los índices generales de discontinuación debido a eventos adversos fueron similares entre carvedilol de liberación controlada y el placebo.

*Eventos adversos (% de ocurrencia) que se manifestaron más frecuentemente con carvedilol de liberación controlada que con placebo, en pacientes con hipertensión (incidencia mayor o igual al 1% en pacientes tratados con carvedilol, independientemente de la causa).*

	Placebo (n = 84)	Carvedilol liberación controlada (n = 253)
Nasofaringitis	0	4
Mareos	1	2
Náuseas	0	2
Edema periférico	1	2

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



# PHOENIX

Congestión nasal	0	1
Parestesia	0	1
Congestión sinusal	0	1
Diarrea	0	1
Insomnio	0	1

La siguiente información describe las experiencias con carvedilol de liberación inmediata relacionadas con la seguridad de su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial.

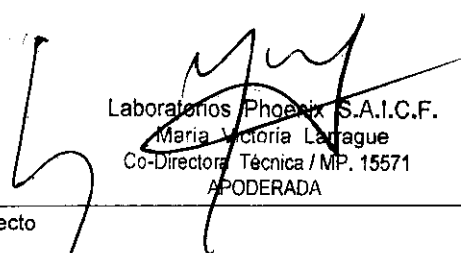
La seguridad de carvedilol en hipertensión ha sido extensamente evaluada en diversos estudios clínicos internacionales. Aproximadamente el 36% de la población total tratada recibió carvedilol durante un mínimo de 6 meses. En general, carvedilol fue bien tolerado en dosis diarias de hasta 50 mg. La mayoría de los eventos adversos informados durante el tratamiento con carvedilol oscilaron entre leves y moderados. En los estudios clínicos en los que se comparó en forma directa el tratamiento con carvedilol como único medicamento en dosis de hasta 50 mg versus placebo, el 4,9% de los pacientes que recibieron carvedilol discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos en comparación con el 5,2% de los pacientes que recibieron placebo. Si bien no se observó una diferencia total en los índices de discontinuación, la suspensión del tratamiento fue más común en el grupo carvedilol por hipotensión postural (1% vs. 0%). La incidencia total de eventos adversos en estudios controlados con placebo aumentó a medida que se aumentaba la dosis de carvedilol. Entre los eventos adversos, se podría diferenciar el mareo que aumentó en frecuencia del 2% al 5% a medida que la dosis diaria total se aumentaba de 6,25 mg a 50 mg, tanto en dosis únicas como divididas.

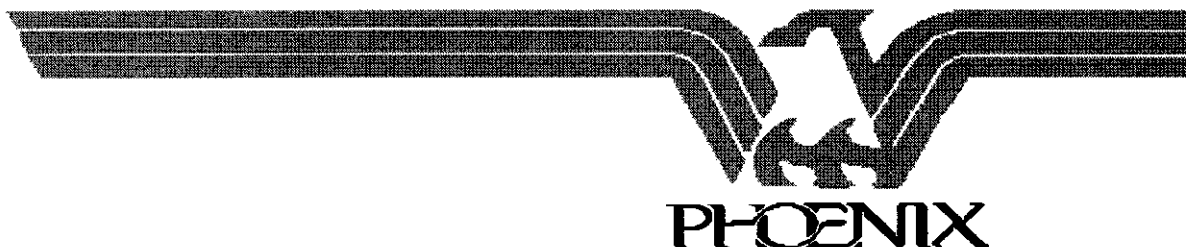
La siguiente tabla muestra los eventos adversos que se manifestaron en estudios clínicos en pacientes con hipertensión controlados con placebo, con una incidencia mayor al 1%, independientemente de la causa y que se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con la droga que en los tratados con placebo <sup>(\*)</sup>.

	Placebo (n = 462)	Carvedilol (n = 1142)
<i>Cardiovascular</i>		
Bradycardia	-	2
Hipotensión postural	-	2
Edema periférico	-	1
<i>Sistema nervioso central</i>		
Mareos	5	6
Insomnio	1	2
<i>Gastrointestinal</i>		
Diarrea	1	2
<i>Hematológico</i>		
Trombocitopenia	-	1
<i>Metabólico</i>		
Hipertrigliceridemia	-	1

<sup>(\*)</sup> Se presentan efectos con un índice mayor del 1% en relación con el número entero más cercano.

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

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



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, paroniria, 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.

Metabolismo y nutrición: hipopotasemia, hipertrigliceridemia.

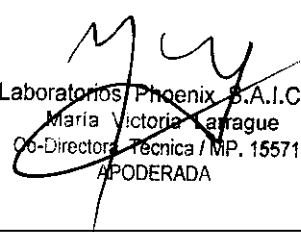
Hematológico: anemia, leucopenia.

Los siguientes eventos se informaron en 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, pancitopenia y linfocitos atípicos.

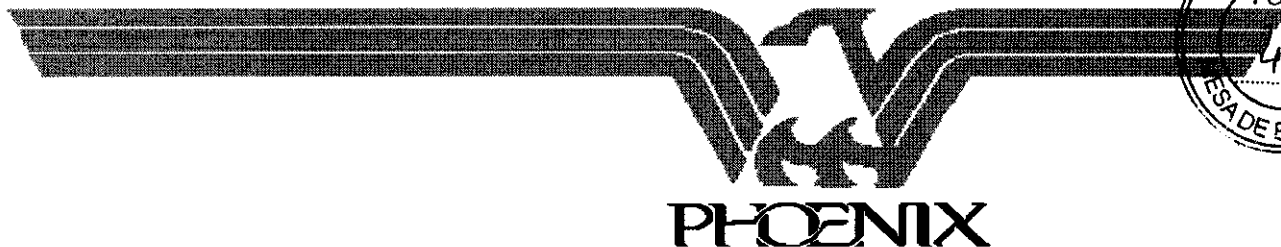
*Anormalidades de laboratorio:* se observaron aumentos reversibles de transaminasas séricas (ALT o AST) durante el tratamiento con carvedilol. Los índices de aumentos de las transaminasas (2 a 3 veces por encima del límite normal) observados durante los estudios clínicos fueron generalmente similares 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.

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





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

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación del carvedilol de acción controlada. 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), incluso en pacientes que han iniciado tratamiento con carvedilol acción controlada luego de un tratamiento con carvedilol de liberación inmediata. 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:

En caso de bradicardia excesiva: atropina 2 mg IV.

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 marcapaso. 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 periodo suficientemente prolongado de tiempo consistente con las 7 a 10 horas de vida media de carvedilol.

No se registran antecedentes de sobredosis con carvedilol de liberación controlada. 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.

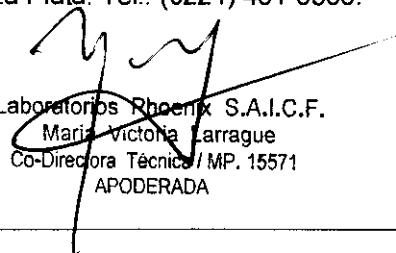
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

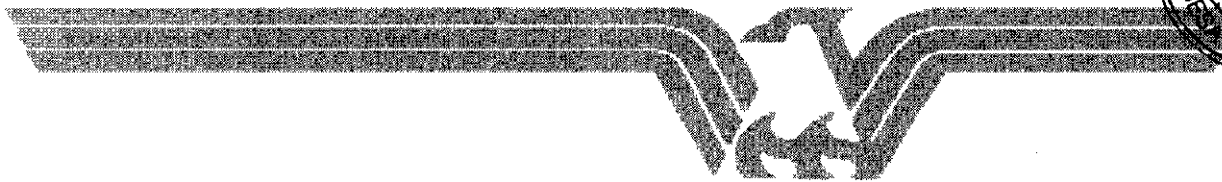
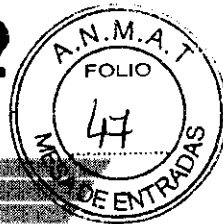
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

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.

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

**PHOENIX****Conservación**

Conservar a temperatura hasta 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

**Presentación**

*Rudoxil CR* se presenta en envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 cápsulas de liberación controlada, 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)

Encapsulado en Santa Rosa N° 3676, Victoria, Ptdo de San Fernando, Pcia. de Buenos Aires.

“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 / M.P. 15571

APODERADA

