•Nifedipina: la administración concomitante de nifedipina y Carvedilol puede ocasionar un brusco descenso de la presión arterial.
•Agentes bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem u otros fármacos antiarrítmicos): cuando se administren conjuntamente con Carvedilol, se aconseja el monitoreo de la presión arterial y el control ECG, ante el riesgo de hipotensión, bradicardia o alteraciones del ritmo cardíaco.
Evitar la administración intravenosa de antagonistas del calcio y fármacos antiarrítmicos simultáneamente con Carvedilol.
• Digoxina: Carvedilol puede elevar las concentraciones plasmáticas de la digoxina.
• Insulina y/o hipoglucemiantes orales: los efectos de la insulina y de los hipoglucemiantes orales pueden ser potenciados.
• Tranquilizantes (barbitúricos, fenotiacinas), antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores y alcohol: pueden potenciar la acción hipotensora del Carvedilol.
• Anestésicos: el Carvedilol puede potenciar los efectos cardíacos de los anestésicos, especialmente el inotropismo negativo.
Si un paciente debe ser sometido a una anestesia deberá informar al facultativo acerca del tratamiento con Carvedilol.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad
En los estudios de carcinogénesis realizados en ratas y ratones administrando dosis de hasta 75 mg/kg/día y 200 mg/kg/día, respectivamente (150 a 400 veces la dosis humana), no se han evidenciado efectos tóxicos, carcinogénicos ni mutagénicos.
Embarazo: categoría C. Hasta el presente no se han realizado suficientes estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, sólo se podrá administrar el medicamento durante el embarazo, si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo para el feto.
Lactancia: el Carvedilol es excretado en la leche materna. En consecuencia, si se considera necesario el tratamiento con este fármaco deberán instituirse métodos alternativos de alimentación infantil.
Uso pediátrico: hasta el presente no se establecieron niveles de seguridad y eficacia del uso de Carvedilol en niños.

Reacciones adversas
El medicamento es generalmente bien tolerado. En pacientes hipersusceptibles, pueden presentarse trastornos leves, sobre todo al comienzo de la terapia. Las reacciones habitualmente observadas son: hipotensión postural sintomática, bradicardia, así como cefaleas, mareos, fatiga, usualmente de severidad moderada. Ocasionalmente, broncoespasmo y asma o disnea, en pacientes predispuestos. Raramente, disturbios del sueño, alteraciones del humor y parestesias; prurito anal; vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas o constipación, urticaria, prurito, exantema alérgico y reacciones similares a las del liquen plano; impotencia sexual, trastornos de la visión, dolor en las extremidades, irritación ocular y reducción en la secreción lacrimal.
Pueden ocurrir lesiones psoriásicas o exacerbaciones de las ya existentes. Aisladamente se han descripto casos de modificaciones en las transaminasas séricas, trombocitopenia y leucopenia.
Sobredosificación
La sobredosificación puede causar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas informadas.
Las manifestaciones más frecuentes de una sobredosis podrían ser: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, trastornos respiratorios, sibilancias, bloqueo sinusal, hipoglucemia. El tratamiento de la intoxicación consiste en evaluar el estado clínico del paciente y aplicar las medidas usuales de soporte general. En el manejo de la sobredosis, considerar la posibilidad de que múltiples drogas se hallen involucradas.
Ante la eventualidad de una sobredosificación se deberá concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654 -6648 4658-7777 0800-333-0160

Modo de conservación y almacenamiento
Conservar en un ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15˚C y 30˚C, dentro de su envase original, junto con su prospecto, fuera del alcance de los niños.

Presentación
RODIPAL 3,125 mg - RODIPAL 6,25 mg - RODIPAL 12,5 mg - RODIPAL 25,0 mg:
Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 42, 56, 60 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 52496

Dirección Técnica: Liliana Vallés - Farmacéutica.

QUESADA FARMACEUTICA

QUESADA FARMACEUTICA S.A.
Saavedra 363 (B 1704FIC) Ramos Mejía - Pcia. de Buenos Aires
Telefax: (54 11) 4658-0871

I 0179-1

Rodipal®
Carvedilol
3,125 mg - 6,25 mg - 12,5 mg - 25,0 mg

COMPRIMIDOS

Industria Argentina — Venta bajo receta

Fórmulas cualicuantitativas
RODIPAL 3,125 mg
Cada comprimido contiene
Carvedilol 3,125 mg, Celulosa microcristalina PH200 70,375 mg, Croscarmelosa sódica 0,750 mg, Estearato de magnesio 0,750 mg.

RODIPAL 6,25 mg
Cada comprimido contiene
Carvedilol 6,25 mg, Celulosa microcristalina PH200 140,75 mg, Croscarmelosa sódica 1,50 mg, Estearato de magnesio 1,50 mg.

RODIPAL 12,5 mg
Cada comprimido contiene
Carvedilol 12,5 mg, Celulosa microcristalina PH200 182,5 mg, Rojo punzó 4R laca alumínica 20-30 % 1,0 mg, Croscarmelosa sódica 2,0 mg, Estearato de magnesio 2,0 mg.

RODIPAL 25,0 mg
Cada comprimido contiene
Carvedilol 25,0 mg, Celulosa microcristalina PH200 220,0 mg, Croscarmelosa sódica 2,5 mg, Estearato de magnesio 2,5 mg.

Acción terapéutica
Antihipertensivo. Antianginoso.

Indicaciones
El Carvedilol está indicado para el tratamiento de hipertensión arterial esencial, angina de pecho estable, insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA: clase II-III).

Acción farmacológica
El Carvedilol logra el control de la hipertensión arterial por bloqueo de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 y actuando como vasodilatador al bloquear los receptores adrenérgicos alfa-1. Por otra parte, presenta efectos cardio y vasoprotectores independientes del bloqueo alfa y beta, propiedades antioxidativas y antiproliferativas. De esta manera, presenta una acción dual, betabloqueante no selectiva y vasodilatadora.

Su efecto bloqueante es no-cardioselectivo y carece de actividad simpática intrínseca. Las propiedades betabloqueantes del Carvedilol fueron demostradas en estudios clínicos efectuados tanto en sujetos sanos como hipertensos.
El Carvedilol inhibe en forma dosis dependiente el incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial inducidos por la isoprenalina y por el ejercicio físico.
Considerando que la resistencia periférica es uno de los principales factores reguladores de la presión arterial, los efectos vasodilatadores de Carvedilol serían responsables del efecto antihipertensivo.
El Carvedilol logra un excelente equilibrio entre el bloqueo beta y la vasodilatación. Este balance determina que su acción sea esencialmente diferente a la de otros betabloqueantes, que en forma indefectible elevan la resistencia periférica al bloquear los receptores beta-2. Además, el Carvedilol presenta efectos cardio y vasoprotectores mediados por el grupo carbazol de la molécula.
Sus efectos antioxidantes han sido demostrados en numerosos estudios in vitro. Se ha comprobado que el Carvedilol logra eliminar los radicales libres y simultáneamente inhibe la liberación de superóxidos, así como que se produce una marcada inhibición de la peroxidación lipídica con el Carvedilol, a diferencia de otros betabloqueantes que no presentan este efecto.
El Carvedilol inhibe también la proliferación aberrante del músculo liso vascular y presenta efectos favorables sobre la elasticidad de los eritrocitos, reduce la agregación plaquetaria y la viscosidad sanguínea, efectos de utilidad en la prevención del comienzo y la progresión de procesos trombóticos en pacientes hipertensos.

Farmacocinética
El Carvedilol es un racemato constituido por dos enantiómeros: S(-)-Carvedilol y R(+)-Carvedilol. El S-Carvedilol posee propiedades bloqueantes alfa-1 y beta; en cambio, el R-Carvedilol presenta sólo propiedades bloqueantes alfa-1.
Después de ser administrado por vía oral, el Carvedilol se absorbe rápidamente. Su biodisponibilidad absoluta oscila entre el 25 - 35 %, debido a un significativo metabolismo de primer pasaje. La biodisponibilidad en pacientes con alteraciones del funcionamiento hepático puede incrementarse hasta un 80 %. Su vida media aparente de eliminación terminal es de aproximadamente 7 horas, su clearance plasmático oscila entre 500 y 700 ml/min y su unión a las proteínas plasmáticas es superior al 96 %. La concentración plasmática pico después de su administración oral se alcanza en 1-2 horas. La concentración del enantiómero R(+) es aproximadamente tres veces superior a la del enantiómero S(-).
El Carvedilol se metaboliza extensamente en el hígado y menos del 2 % de la dosis administrada se excreta en forma inalterada en la orina.
Por desmetilación e hidroxilación del anillo fenólico se producen tres metabolitos farmacológicamente activos. Algunos metabolitos hidroxilados presentan propiedades antioxidantes y antiproliferativas. Los metabolitos del Carvedilol son excretados a través de la bilis y aparecen en las heces.
La vida media de eliminación terminal aparente del R(+)-Carvedilol oscila entre 5 y 9 horas y la del enantiómero S(-) entre 7 y 11 horas.
Las principales isoenzimas relacionadas con la metabolización del R(+) y S(-)-Carvedilol en los microsomas hepáticos son la CYP2D6 y la CYP2C9, y en menor proporción: CYP3A4, 2C19, 1A2 y 2E1.

Tanto el Carvedilol como sus metabolitos se excretan por la leche materna durante la lactancia.

Posología y forma de administración
La posología se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:
Hipertensión arterial esencial:
Adultos: al iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 12,5 mg/día durante los primeros dos días y luego aumentar hasta 25 mg/día en una única toma diaria. En la mayoría de los pacientes esta dosis es suficiente; sin embargo, puede incrementarse hasta un máximo de 50 mg/día en una o dos tomas diarias. La titulación deberá efectuarse con intervalos de al menos dos semanas.
Ancianos: se recomienda una dosis de 12,5 mg/día. En caso de ser necesario un ajuste de dosis, la misma deberá ser titulada hasta un máximo de 50 mg/día en una o dos tomas diarias.
Insuficiencia cardíaca congestiva:
La posología debe ser individualizada y estrictamente controlada por el médico durante la fase de titulación. En los pacientes tratados con digitálicos, diuréticos o inhibidores de la ECA, las posologías de estos fármacos deberán ser estabilizadas antes de iniciar el tratamiento con Carvedilol.
La dosis inicial sugerida es de 6,25 mg divididos en una o dos tomas diarias durante un período de dos semanas. Si la tolerancia de esta dosis es buena, podrá incrementarse (con intervalos no menores de dos semanas) a 6,25 mg dos veces por día, y posteriormente, 25 mg dos veces por día. La dosis máxima sugerida es 25 mg dos veces por día en aquellos pacientes cuyos pesos son inferiores a 85 kg y 50 mg dos veces por día si el peso es superior a 85 kg.
Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva deben ser evaluados por el especialista antes de decidir el aumento de la dosis de Carvedilol (verificando la presencia de síntomas de deterioro de la insuficiencia cardíaca o vasodilatación). En caso de agravarse la insuficiencia cardíaca y la retención hídrica, debe considerarse la posibilidad de incrementar la dosis del diurético, y ocasionalmente, la reducción de la dosis de Carvedilol o su discontinuación transitoria.
Si el tratamiento se suspende durante más de dos semanas, deberá reiniciarse con 6,25 mg/día y luego proceder a la titulación.
Si la complicación es la vasodilatación, se sugiere reducir la dosis del diurético y, en caso de persistir los síntomas, disminuir la dosis de IECA y de Carvedilol, si fuera necesario. Hasta que los síntomas del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la vasodilatación no hayan disminuido, no incrementar la dosis de Carvedilol.

Contraindicaciones
El medicamento se encuentra contraindicado en pacientes con bradicardia severa (menos de 45-50 latidos/min), shock cardiogénico, bloqueo de rama de segundo y tercer grado, enfermedad del nódulo sinusal (incluyendo bloqueo sinoauricular), insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA) que requiera tratamiento inotrópico intravenoso, hipotensión severa (presión arterial sistólica < 85 mmHg). Antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías aéreas, asma, insuficiencia hepática e hipersensibilidad conocida al Carvedilol o a los componentes del producto.

Advertencias
En los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva bajo tratamiento con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, el medicamento deberá ser administrado con precaución ya que, tanto los digitálicos como el Carvedilol pueden disminuir la conducción aurículo-ventricular. En pacientes con bloqueo de rama, enfermedades arteriales periféricas en etapas avanzadas, función renal alterada (concentración de creatinina sérica > 1,8 mg/dl o clearance de creatinina = 30 ml/min) o hipotensión postural, Carvedilol deberá ser administrado con cautela y bajo estricta supervisión médica. Los pacientes con diabetes mellitus cuyas glucemias experimenten marcadas variaciones o los individuos sometidos a ayuno estricto requieren una supervisión médica particularmente cuidadosa; en estos casos, es necesario el monitoreo frecuente de los niveles de glucemia. Los pacientes con psoriasis no deberán recibir fármacos betabloqueantes, ya que pueden agravar los síntomas dermatológicos o inducir erupciones cutáneas (psoriasiformes) y en casos con enfermedad de Raynaud puede ocurrir una exacerbación de los síntomas.
Con Carvedilol, al igual que con otros betabloqueantes, existe la posibilidad de un aumento de la sensibilidad frente a alérgenos o de reacciones anafilácticas severas. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de disminución de la secreción lacrimal, ya que puede ocasionar molestias a los pacientes que utilizan lentes de contacto.
El Carvedilol puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis. Por su actividad betabloqueante, el tratamiento con Carvedilol no deberá interrumpirse abruptamente. La reducción deberá ser gradual durante 7 a 10 días, especialmente cuando los pacientes presentan enfermedad isquémica.

Precauciones
La administración del medicamento durante el embarazo deberá ser considerada únicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo para el feto.
El Carvedilol y sus metabolitos son excretados por la leche materna durante la lactancia.
La eficacia y seguridad en niños aún no han sido establecidas. El medicamento puede afectar el estado de alerta, dificultando el manejo y la operación de máquinas, principalmente al iniciar el tratamiento y si se asocia con alcohol.

Interacciones medicamentosas
Si se administra Carvedilol conjuntamente con los fármacos que se describen a continuación, deberán tenerse en cuenta las siguientes interacciones:
• Antihipertensivos: potenciación del efecto de los antihipertensivos.
• Reserpina, guanetidina, metildopa, clonidina o guanfacina: el tratamiento simultáneo puede potenciar la acción hipotensora y el efecto sobre la frecuencia cardíaca.
• Rifampicina: reducción de la disponibilidad sistémica del Carvedilol y disminución de su efecto hipotensor.
• Clonidina: la supresión del tratamiento con clonidina debe ser gradual después de la suspensión del tratamiento con Carvedilol.