

PROYECTO DE PROSPECTO

Carvedil Retard 10 - 20 - 40 - 80 **Carvedilol Fosfato 10 - 20 - 40 - 80 mg** **Cápsulas de Liberación Prolongada**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Carvedil Retard 10: cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 10 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrate, Talco.

Carvedil Retard 20: cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 20 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrate, Talco.

Carvedil Retard 40: cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 40 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrate, Talco.

Carvedil Retard 80: cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 80 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrate, Talco.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente alfa y beta-bloqueante. Antihipertensivo. Antianginoso. Código ATC: CO7AG02

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial como monoterapia o en asociación con agentes antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a severa de origen isquémico o cardiomiopático, por lo general en adición a digitálicos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), para aumentar la supervivencia y también para reducir el riesgo de hospitalización.

Tratamiento de la disfunción ventricular izquierda consecutiva al infarto de miocardio en pacientes clínicamente estables que han sobrevivido a la fase aguda y tienen una fracción de eyección $\leq 40\%$ (con o sin insuficiencia cardíaca sintomática) con el objetivo de reducir la mortalidad cardiovascular.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Carvedilol es un agente beta-bloqueante vasodilatador no selectivo con propiedades antioxidantes. Se ha demostrado que la vasodilatación se consigue principalmente mediante el bloqueo selectivo de receptores adrenérgicos alfa-1. Carvedilol es una mezcla racémica de 2 estereoisómeros. Ambos enantiómeros, R (+) y S (-) presentan propiedades bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos. Las propiedades bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos no son selectivas para los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 y están asociadas con el enantiómero S (-) de Carvedilol.

Carvedilol reduce la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación y suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante bloqueo beta-adrenérgico. La actividad de la renina plasmática se halla reducida y es raro observar retención de líquidos.

Carvedilol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y, como el propranolol, tiene propiedades estabilizantes de la membrana.

Carvedilol es un potente antioxidante y actúa eliminando los radicales libres de oxígeno. Las propiedades antioxidantes de Carvedilol y sus metabolitos se demostraron en estudios animales *in vitro* e *in vivo* y en algunos tipos de células humanas *in vitro*.

Algunas limitaciones de los beta-bloqueantes tradicionales no parecen ser compartidas con algunos beta-bloqueantes vasodilatadores, como Carvedilol.

En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total, como se observa con agentes beta-bloqueantes puros. La frecuencia cardíaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como la función renal se mantienen inalterados. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro observar la presencia de extremidades frías (que se observan frecuentemente con medicamentos que poseen actividad beta-bloqueante puros).

En pacientes con cardiopatía isquémica, Carvedilol ha demostrado tener propiedades anti-isquémicas y antianginosas que se mantienen durante el tratamiento crónico. Estudios hemodinámicos demostraron que Carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventriculares.

En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca congestiva, Carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinamia (reducción de la presión sanguínea sistémica, la presión de la arteria pulmonar, la presión auricular derecha, la resistencia vascular sistémica, y la frecuencia cardíaca) y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Carvedilol no tiene efectos adversos sobre el perfil lipídico. Se mantiene una relación normal entre lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad (HDL/LDL).

En un ensayo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva estable sintomática grave, de origen isquémico o no isquémico y con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección media, inferior al 25%, se observó que la mortalidad de cualquier causa se redujo significativamente en un 35%, en los pacientes tratados con Carvedilol en comparación con los pacientes con placebo. El beneficio sobre la mortalidad de Carvedilol fue consistente en todas las subpoblaciones investigadas. La muerte súbita se redujo en un 41% en el grupo de Carvedilol. Los objetivos secundarios combinados de mortalidad u hospitalizaciones por fallo cardíaco, mortalidad u hospitalizaciones de origen cardiovascular y mortalidad u hospitalizaciones de cualquier causa fueron significativamente inferiores en el grupo de Carvedilol en comparación con el grupo placebo (31%, 27% y reducciones del 24% respectivamente).

La incidencia de acontecimientos adversos graves durante el estudio fue inferior en el grupo de Carvedilol (39 % *versus* 45,4%). Durante el inicio del tratamiento, la incidencia de

empeoramiento del fallo cardíaco fue similar en ambos grupos. La incidencia de empeoramiento grave del fallo cardíaco durante el estudio fue inferior en el grupo de Carvedilol (14,5% *versus* 21,1%).

Se ha demostrado que Carvedilol es un agente eficaz en pacientes con hipertensión renal, así como en pacientes con fallo renal crónico, aquellos en hemodiálisis o tras un trasplante renal. Carvedilol produce una reducción gradual en la presión sanguínea tanto los días de diálisis como los días sin diálisis. Los efectos antihipertensivos son comparables con los observados en pacientes con función renal normal.

Basándose en los resultados obtenidos en estudios comparativos en pacientes hemodializados se concluye que Carvedilol es más eficaz y mejor tolerado que los bloqueantes de canales de calcio.

Carvedilol reduce la morbilidad y mortalidad en pacientes dializados con miocardiopatía dilatada. En enfermedad renal crónica de leve a moderada se ha demostrado que el tratamiento con Carvedilol en pacientes que además presentan disfunción ventricular izquierda con o sin insuficiencia cardíaca sintomática reduce la tasa de mortalidad, así como los eventos relacionados con fallo cardíaco.

Farmacocinética

Absorción

Después de ser administrado por vía oral, Carvedilol en comprimidos de liberación inmediata se absorbe rápida y extensamente. Su biodisponibilidad absoluta oscila entre el 25-35%, debido a un significativo metabolismo de primer paso. Las cápsulas de liberación prolongada tienen aproximadamente el 85% de biodisponibilidad de los comprimidos de Carvedilol de liberación inmediata. Para la dosis correspondientes (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"), las medidas de exposición (área bajo la curva -ABC-, concentración plasmática máxima -C_{máx}- y concentración mínima) de Carvedilol en cápsulas de liberación prolongada son equivalentes para aquellas de Carvedilol en comprimidos de liberación inmediata cuando ambos son administrados con los alimentos. La absorción de Carvedilol de liberación prolongada es más lenta y prolongada que la comparada con Carvedilol de liberación inmediata con un pico de concentración aproximadamente a las 5 horas después de su administración. La concentración plasmática se incrementa de manera dosis dependiente dentro del rango de dosis de **Carvedil Retard** de 10 a 80 mg.

La administración de Carvedilol en Cápsulas de Liberación Prolongada con una comida rica en grasas resultó en aumentos (~ 20%) en ABC y C_{máx} en comparación con Carvedilol en Cápsulas de Liberación Prolongada administrado con una comida estándar. Se observaron disminuciones en el ABC (27%) y la C_{máx} (43%) cuando se administró Carvedilol en Cápsulas de Liberación Prolongada en ayunas en comparación con la administración después de una comida estándar. **Carvedil Retard** debe tomarse con alimentos.

Distribución

Carvedilol se une en más del 98% a las proteínas plasmáticas, principalmente con la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas es independiente de la concentración en el rango terapéutico. Carvedilol es un compuesto lipofílico básico con un volumen de distribución en estado estacionario de aproximadamente 115 l, lo que indica una distribución sustancial en los tejidos extravasculares. Su vida media aparente de eliminación terminal es de aproximadamente 7 horas.

Metabolismo y excreción

Carvedilol se metaboliza ampliamente. Después de la administración oral de Carvedilol radiomarcado a voluntarios sanos, el Carvedilol representó solo alrededor del 7% de la

radiactividad total en plasma medida por ABC. Menos del 2% de la dosis se excretó sin cambios en la orina. El Carvedilol se metaboliza principalmente por oxidación de anillo aromático y glucuronidación. Los metabolitos oxidativos se metabolizan aún más por conjugación mediante glucuronidación y sulfatación. Los metabolitos del Carvedilol se excretan principalmente a través de la bilis en las heces. La desmetilación e hidroxilación en el anillo de fenol producen 3 metabolitos activos con actividad de bloqueo del receptor beta. El metabolito 4'-hidroxifenilo es aproximadamente 13 veces más potente que el Carvedilol para el bloqueo beta.

En comparación con el Carvedilol, los 3 metabolitos activos exhiben débil actividad vasodilatadora. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos son aproximadamente una décima parte de las observadas para Carvedilol y tienen una farmacocinética similar a la del progenitor. 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.

El Carvedilol sufre un metabolismo estereoselectivo de primer paso con niveles plasmáticos de R (+)-Carvedilol aproximadamente 2 a 3 veces más altos que S (-)-Carvedilol después de la administración oral de Carvedilol en Cápsulas de Liberación Prolongada en sujetos sanos. El aclaramiento aparente es de 90 l por hora y 213 l por hora para R (+)- y S (-)-Carvedilol, respectivamente.

Las enzimas P450 primarias responsables del metabolismo de Carvedilol R (+) y S (-) en los microsomas hepáticos humanos son CYP2D6 y CYP2C9 y, en menor medida, CYP3A4, 2C19, 1A2 y 2E1. Se cree que CYP2D6 es la enzima principal en la hidroxilación 4 'y 5' de Carvedilol, con una contribución potencial de 3A4. Se cree que CYP2C9 es de importancia primordial en la vía de O-metilación de S (-)-Carvedilol.

El Carvedilol está sujeto a los efectos del polimorfismo genético con metabolizadores lentos del debrisoquin (un marcador para el citocromo P450 2D6) que exhibe concentraciones plasmáticas de R (+)-Carvedilol de 2 a 3 veces mayores en comparación con los metabolizadores extensos. Por el contrario, los niveles plasmáticos de S (-)-Carvedilol aumentan solo entre un 20% y un 25% en los metabolizadores lentos, lo que indica que este enantiómero se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 2D6 que el R (+)-Carvedilol. La farmacocinética del Carvedilol no parece ser diferente en los metabolizadores lentos de S-mefenitoína (pacientes deficientes en citocromo P450 2C19).

Poblaciones especiales

Insuficiencia cardíaca

Después de la administración de Carvedilol de liberación inmediata, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de Carvedilol y sus enantiómeros aumentaron proporcionalmente en el rango de dosis en sujetos con insuficiencia cardíaca. En comparación con sujetos sanos, los sujetos con insuficiencia cardíaca habían aumentado los valores medios de ABC y C_{máx} para Carvedilol y sus enantiómeros, con valores observados hasta un 50% a 100% más altos en sujetos con insuficiencia cardíaca de clase IV de la NYHA. La vida media de eliminación terminal aparente media para Carvedilol fue similar a la observada en sujetos sanos.

Para los niveles de dosis correspondientes (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"), la farmacocinética en estado estacionario de Carvedilol (ABC, C_{máx}, concentraciones mínimas) observada después de la administración de Carvedilol de liberación prolongada a sujetos con insuficiencia cardíaca crónica (leve, moderada y grave) fue similar a los observados después de la administración de Carvedilol de liberación inmediata.

Hipertensión

Para los niveles de dosis correspondientes (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"), la farmacocinética (ABC, C_{máx} y concentraciones mínimas) observadas con la administración de Carvedilol de liberación prolongada fueron equivalentes (\pm 20%) a las observadas con Carvedilol de liberación inmediata después de la administración repetida, en sujetos con hipertensión esencial.

Pacientes de edad avanzada

Los niveles plasmáticos de Carvedilol son aproximadamente un 50% más altos en los ancianos en comparación con los sujetos jóvenes después de la administración de carvedilol de liberación inmediata.

Deterioro hepático

No se han realizado ensayos con Carvedilol de liberación prolongada en sujetos con insuficiencia hepática. En comparación con sujetos sanos, los sujetos con insuficiencia hepática grave (cirrosis) exhiben un aumento de 4 a 7 veces en los niveles de Carvedilol. Carvedilol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos con Carvedilol de liberación prolongada en sujetos con insuficiencia renal. Aunque el Carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, se ha informado que las concentraciones plasmáticas de Carvedilol aumentan en pacientes con insuficiencia renal después de la administración de Carvedilol de liberación inmediata. Sobre la base de los datos medios de ABC, se observaron concentraciones plasmáticas de Carvedilol de aproximadamente un 40% a un 50% más altas en sujetos con hipertensión e insuficiencia renal de moderada a grave en comparación con un grupo control de sujetos con hipertensión y función renal normal. Sin embargo, los rangos de los valores de ABC fueron similares para ambos grupos. Los cambios en los niveles plasmáticos máximos medios fueron menos pronunciados, aproximadamente de 12% a 26% más altos en sujetos con insuficiencia renal. De acuerdo con su alto grado de unión a proteínas plasmáticas, el Carvedilol no parece eliminarse significativamente por hemodiálisis.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Carvedil Retard es una Cápsula de Liberación Prolongada para ser administrada una vez por día. Los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con comprimidos de Carvedilol de liberación inmediata, solos o en combinación con otra medicación, pueden ser pasados a **Carvedil Retard**, Cápsulas de Liberación Prolongada, según la siguiente tabla de conversión de dosis.

Se recomienda tomar **Carvedil Retard** una vez por día, por la mañana con alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras, sin abrirlas, cortarlas ni masticarlas.

Dosis diaria de Carvedil	Dosis diaria de Carvedil Retard Cápsulas de Liberación Prolongada
6,25 mg (3,125 mg dos veces al día)	10 mg una vez por día
12,5 mg (6,25 mg dos veces por día)	20 mg una vez por día
25 mg (12,5 mg dos veces por día)	40 mg una vez por día
50 mg (25 mg dos veces al día)	80 mg una vez por día

Al cambiar de Carvedilol 12.5 mg o 25 mg dos veces al día, una dosis inicial de **Carvedil Retard** 20 mg o 40 mg una vez al día, respectivamente, puede estar justificada para pacientes

de edad avanzada o aquellos con mayor riesgo de hipotensión, mareos o síncope. La titulación posterior a dosis más altas, según corresponda, debe realizarse después de un intervalo de al menos 2 semanas.

Hipertensión arterial esencial

Adultos: al iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 10-20 mg una vez al día de **Carvedil Retard** (equivalente a 6,25-12,5 mg/día ó 3,125-6,25 mg dos veces al día de **Carvedil** de liberación inmediata). Si la dosis inicial es tolerada, utilizando como guía la presión sistólica registrada una hora posterior a la ingesta, se la debe mantener una o dos semanas y luego, si fuera necesario aumentar a 20-40 mg/día en una toma diaria. Esta dosis debe mantenerse por 7 a 14 días y luego puede ser ajustada, si se necesita y es tolerada. La dosis máxima no debe exceder los 80 mg/día.

Administrado con alimentos disminuye la velocidad de absorción y de esa manera disminuye la incidencia de efectos ortostáticos.

Insuficiencia cardíaca congestiva

La posología debe ser individualizada y estrictamente controlada por el médico durante la fase de titulación.

Antes de iniciar el tratamiento con **Carvedil Retard**, se recomienda minimizar la retención de líquidos. La dosis inicial recomendada de **Carvedil Retard** es de 10 mg una vez al día durante 2 semanas. Los pacientes que toleran una dosis de 10 mg una vez al día pueden aumentar su dosis a 20, 40 y 80 mg en intervalos sucesivos de al menos 2 semanas. Los pacientes deben mantenerse con dosis más bajas si no se toleran dosis más altas.

Se debe advertir a los pacientes que el inicio del tratamiento y (en menor medida) los aumentos de dosis pueden estar asociados con síntomas transitorios de mareos o aturdimiento (y raramente síncope) dentro de la primera hora después de la dosificación. Por lo tanto, durante estos períodos, deben evitar situaciones como conducir o tareas peligrosas, donde los síntomas pueden provocar lesiones. Los síntomas vasodilatadores a menudo no requieren tratamiento, pero puede ser útil separar el tiempo de dosificación de **Carvedil Retard** del inhibidor de la ECA o reducir temporalmente la dosis del inhibidor de la ECA. La dosis de **Carvedil Retard** 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 síntomas transitorios de insuficiencia cardíaca) debe tratarse con un aumento de la dosis de diuréticos.

La dosis de **Carvedil Retard** debe reducirse si los pacientes experimentan bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 55 latidos por minuto).

Los episodios de mareos o retención de líquidos durante el inicio de **Carvedil Retard** generalmente se pueden manejar sin la interrupción del tratamiento y no impiden la posterior respuesta favorable a **Carvedil Retard**.

Disfunción ventricular izquierda luego de un infarto de miocardio

La posología debe ser individualizada y estrictamente controlada por el médico durante la fase de titulación.

El tratamiento con **Carvedil Retard** puede iniciarse tanto en el paciente internado como en el ambulatorio y debe comenzar luego que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable y se haya minimizado la retención de líquidos. Se recomienda que **Carvedil Retard** se inicie con una dosis diaria de 20 mg una vez al día y que la misma se aumente luego de 3 a 10 días, basado en la tolerabilidad, a 40 mg una vez al día, y luego aumentando nuevamente hasta la dosis objetivo de 80 mg una vez al día. Se puede usar una dosis inicial más baja (10 mg una vez al día) y/o la tasa de titulación ascendente se puede disminuir si está clínicamente indicado (por ejemplo, debido a la presión arterial baja, la frecuencia cardíaca o la retención

6

de líquidos). Los pacientes deben ser mantenidos con dosis más bajas si las dosis más elevadas no se toleran. El régimen de administración recomendado no debe ser alterado en los pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento con un beta-bloqueante IV u oral durante la fase aguda del infarto de miocardio.

CONTRAINDICACIONES

Carvedil Retard no se debe administrar a pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.
- Insuficiencia cardíaca descompensada de clase IV según la New York Heart Association (NYHA) que requiera uso de inotrópicos intravenosos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).
- Disfunción hepática clínicamente manifiesta.

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, **Carvedil Retard** no se debe administrar a pacientes con:

- Asma bronquial.
- Bloqueo auriculoventricular (A-V) de segundo y tercer grado (a menos que se haya implantado un marcapasos permanente).
- Bradicardia severa (< 50 latidos por minuto).
- Shock cardiogénico.
- Enfermedad del nódulo sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Hipotensión grave (presión arterial sistólica <85 mmHg).

ADVERTENCIAS

Discontinuación del tratamiento con **Carvedil Retard**

Los pacientes con enfermedad coronaria que han sido tratados con **Carvedil Retard** deben ser advertidos en cuanto a la no finalización abrupta del tratamiento. Se ha reportado la exacerbación severa de la angina y el acontecimiento de infarto de miocardio y arritmias ventriculares en pacientes que terminan de manera abrupta el tratamiento con beta-bloqueantes. Las últimas dos complicaciones pueden ocurrir con o sin la exacerbación previa de la angina de pecho. De la misma manera que con otros beta-bloqueantes, cuando se plantea discontinuar **Carvedil Retard**, los pacientes deben ser observados cuidadosamente y aconsejados para limitar la actividad física al mínimo. **Carvedil Retard** debe ser discontinuado en 1 ó 2 semanas siempre que sea posible. Si la angina empeora o se desarrolla insuficiencia coronaria aguda, se recomienda que **Carvedil Retard** sea inmediatamente restituido, al menos de manera temporaria. Como la enfermedad coronaria es común y puede no ser reconocida, sería prudente no discontinuar abruptamente el tratamiento con **Carvedil Retard** aún en pacientes tratados sólo para la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca congestiva crónica

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia cardíaca o la retención de líquidos puede empeorar durante el aumento de la dosis de Carvedilol. Si se observan estos síntomas, se debe incrementar la administración de diuréticos y no se debe continuar aumentando la dosis de Carvedilol hasta que no se logre estabilizar al paciente. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de Carvedilol o interrumpir el tratamiento temporalmente. Estos episodios no excluyen que, posteriormente se consiga ajustar la dosis con éxito. En pacientes con insuficiencia cardíaca controlada con digitálicos,

diuréticos y/o un inhibidor de la ECA, Carvedilol se debe emplear con precaución puesto que tanto los digitálicos como el Carvedilol enlentecen la conducción AV (ver “Interacciones medicamentosas”).

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

Función renal en insuficiencia cardíaca congestiva

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

Insuficiencia ventricular izquierda tras infarto agudo de miocardio

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

Bradicardia

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

Hipotensión

Para disminuir la probabilidad de sufrir un síncope o hipotensión excesiva el tratamiento con **Carvedil Retard** debe iniciarse con 10 mg una vez al día en los pacientes con insuficiencia cardíaca y con 10-20 mg una vez al día en pacientes hipertensos y en los sobrevivientes a un infarto agudo de miocardio con disfunción ventricular izquierda. A partir de ese momento la dosis deberá ser aumentada lentamente (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN") y el fármaco debe ser administrado con los alimentos. Durante el inicio del tratamiento, el paciente debe ser advertido de evitar situaciones tales como conducir o realizar tareas de riesgo, por si ocurriera un síncope.

Angina vasoespástica de Prinzmetal

Los fármacos con actividad beta-bloqueante no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina vasoespástica de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con Carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa-bloqueante de Carvedilol puede prevenir estos síntomas. En consecuencia, se debe tener precaución al administrar Carvedilol a pacientes con sospecha de angina vasoespástica de Prinzmetal.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

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

Diabetes

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

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

Vasculopatía periférica y fenómeno de Raynaud

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

Tirotoxicosis

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

Feocromocitoma

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

Hipersensibilidad

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

Reacciones cutáneas adversas graves

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

Psoriasis

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

Lentes de contacto

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

Uso en deportistas

Carvedilol puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de drogas (*doping*).

Interacciones medicamentosas

Efectos de Carvedilol en la farmacocinética de otros medicamentos

Carvedilol es tanto sustrato como inhibidor de la glicoproteína-P, por lo cual la biodisponibilidad de medicamentos transportados por la glicoproteína-P podría ser incrementada por la administración concomitante de Carvedilol. Asimismo, la biodisponibilidad de Carvedilol puede ser modificada por inductores o inhibidores de la glicoproteína-P.

Digoxina

En algunos estudios se ha demostrado un aumento en la exposición de digoxina de hasta el 20% en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha observado un efecto significativamente más prolongado en hombres en relación a mujeres. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de digoxina cuando se inicie, modifique la dosis o se interrumpa el tratamiento con Carvedilol. Carvedilol no tiene este efecto cuando se administra digoxina por vía intravenosa.

Ciclosporina

En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral experimentaron un incremento de la concentración plasmática de la misma tras la iniciación del tratamiento con Carvedilol. Éste incrementa la exposición de ciclosporina oral en un 10-20%. Para intentar mantener la concentración plasmática dentro de los niveles terapéuticos, es necesario en estos pacientes reducir la dosis de ciclosporina un 10-20%. Se desconoce el mecanismo exacto de interacción aunque la inhibición de la glicoproteína-P intestinal podría estar involucrada. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de dosis, se recomienda controlar los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con Carvedilol y ajustar la dosis adecuadamente si fuera necesario. No es esperable una interacción entre ciclosporina y Carvedilol cuando ciclosporina se administra por vía intravenosa.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de Carvedilol

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

Verapamilo, diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos

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

Fluoxetina y paroxetina

Los inhibidores del CYP2D6, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fluoxetina y paroxetina, o los antiarrítmicos quinidina o propafenona, pueden incrementar los niveles de Carvedilol. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la administración concomitante de fluoxetina inhibió estereoselectivamente el metabolismo del Carvedilol, resultando en un incremento promedio del 77% en el ABC del R-Carvedilol. Este aumento no provocó un incremento de los efectos adversos, o modificaciones en la presión sanguínea o ritmo cardíaco. La administración de una dosis única de paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6) produce un incremento significativo en la exposición a R- y S-Carvedilol, aunque no se observan efectos clínicos significativos.

Rifampicina

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

Interacciones farmacodinámicas

Insulina e hipoglucemiantes orales

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

Depresores de catecolaminas

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

Digoxina

El uso combinado de beta-bloqueantes y digoxina puede dar lugar a prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Bloqueantes de canales de calcio no dihidropiridínicos, amiodarona u otros antiarrítmicos

Al administrarse en combinación con Carvedilol, se puede observar un incremento del riesgo de alteraciones en la conducción auriculoventricular. Al administrar Carvedilol y diltiazem conjuntamente por vía oral, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (siendo raras las veces en las que estuvo comprometida la hemodinámica). Por lo tanto, y tal como ocurre con otros medicamentos que presentan una actividad beta-bloqueante, es importante someter al paciente a un cuidadoso control del electrocardiograma y de la presión arterial al administrar conjuntamente antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos. Estos medicamentos no se deben administrar conjuntamente por vía intravenosa.

Clonidina

La administración concomitante de clonidina con medicamentos con propiedades beta-bloqueantes, puede aumentar la presión sanguínea y disminuir la frecuencia cardíaca.

Cuando se suspenda el tratamiento combinado con Carvedilol y clonidina, el primero en ser retirado debería ser Carvedilol con varios días de antelación antes de proceder a una disminución paulatina de la dosis de clonidina.

Antihipertensivos

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, Carvedilol puede potenciar el efecto de otros medicamentos administrados concomitantemente con acción antihipertensiva (por ejemplo, antagonistas del receptor alfa-1, como prazosín) o que produzcan hipotensión como efecto adverso.

Anestésicos

Debido a la sinergia de efectos inotrópicos negativos y efectos hipotensores entre Carvedilol y fármacos anestésicos, es necesario la monitorización de los signos vitales durante la anestesia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

El uso conjunto de AINE y bloqueantes beta-adrenérgicos puede producir un incremento en la presión sanguínea y un empeoramiento en el control de la presión sanguínea.

Broncodilatadores beta -agonistas

Los beta-bloqueantes no cardioselectivos pueden impedir el efecto broncodilatador de los broncodilatadores beta-agonistas. Se recomienda un minucioso control de estos pacientes (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Alimentos

La administración conjunta de Carvedilol con alimentos retrasa su absorción oral aunque no modifica la cantidad total absorbida. Este retraso en la absorción puede disminuir el riesgo de hipotensión ortostática.

Datos preclínicos de seguridad

En estudios sobre carcinogenicidad realizados en ratas y ratones, con dosis de hasta 75 mg/kg/día y 200 mg/kg/día, respectivamente (de 38 a 100 veces la dosis humana máxima recomendada [DHMR]), Carvedilol no tuvo efecto carcinogénico.

En una serie de pruebas realizadas en animales mamíferos y no mamíferos, tanto *in vitro* como *in vivo*, Carvedilol no fue mutagénico.

La administración de Carvedilol a ratas preñadas a dosis que eran tóxicas para las madres (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 veces la DHMR) ocasionó una disminución de la fertilidad (escaso apareamiento, menos cuerpos lúteos e implantes y menor respuesta de los embriones).

En base a estudios en animales, no hay evidencia de que Carvedilol sea teratógeno. Dosis ≥ 60 mg/kg (≥ 30 veces la DHMR) causaron retrasos en el crecimiento físico/desarrollo de las crías. Se observó embriotoxicidad (mayor número de fallecimientos post-implantación) pero no se detectaron malformaciones en ratas y conejos a una dosis de 200 mg/kg y 75 mg/kg respectivamente (38 a 100 veces la DHMR).

Embarazo

No se recomienda el uso de Carvedilol durante el embarazo y la lactancia.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver “Datos preclínicos de seguridad”). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, se pueden producir efectos adversos en el feto y neonato (especialmente hipoglucemia y bradicardia). En el período post-natal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que Carvedilol tenga efectos teratogénicos (ver “Datos preclínicos de seguridad”).

No hay experiencia clínica adecuada sobre el uso de Carvedilol en mujeres embarazadas.

Carvedilol no se debe administrar durante el embarazo excepto que los beneficios esperados compensen ampliamente los potenciales riesgos para el feto.

Lactancia

Al igual que ocurre con otros medicamentos con actividad beta-bloqueante, Carvedilol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna de rata. Se desconoce si Carvedilol se excreta en leche materna humana. Sin embargo, como la mayoría de beta-bloqueantes, en particular los componentes lipofílicos, pasan a la leche materna humana aunque en una cantidad variable, es probable que lo mismo suceda con Carvedilol. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de Carvedilol, debiéndose instituirse métodos alternativos de alimentación del lactante.

Uso Pediátrico

Hasta el presente no se establecieron niveles de seguridad y eficacia del uso de Carvedilol en pacientes menores de 18 años.

Uso geriátrico

No existe diferencia significativa en el efecto terapéutico o en la incidencia de efectos adversos entre los ancianos y los pacientes jóvenes. No obstante no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos más ancianos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Carvedilol para conducir y utilizar máquinas.

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

REACCIONES ADVERSAS

A continuación, se enumeran los efectos adversos observados con Carvedilol en ensayos clínicos pivotaes en las distintas indicaciones.

Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas y por orden de frecuencia. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Trastornos generales y del lugar de administración	Astenia (fatiga)	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamilttransferasa (GGT)	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Frecuente
	Bronquitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Incremento de peso	Frecuente
	Hipercolesterolemia	Frecuente
	Empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticas y del tejido conectivo		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Síncope, presíncope	Frecuente
	Parestesia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuente
	Trastornos del sueño	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarias	Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa, enfermedad renal subyacente	Frecuente
	Trastornos de la micción	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuente
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	Disnea	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente
	Asma en pacientes predispuestos	Frecuente
	Congestión nasal	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, reacciones psoriásicas y lesiones cutáneas tipo liquen plano)	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy frecuente
	Hipotensión postural	Frecuente

	Trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud)	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

Experiencia poscomercialización

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos renales y urinarios

Se han notificado casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres, que se resuelven interrumpiendo el tratamiento.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas de sobredosis

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

Tratamiento de una sobredosis

Se debe monitorizar a los pacientes en relación a los signos y síntomas anteriormente mencionados y actuar de acuerdo al criterio médico y a las prácticas estándar de soporte general para pacientes con sobredosis de beta-bloqueantes (por ejemplo, atropina,

estimulación transvenosa, glucagón, inhibidores de fosfodiesterasa como amrinona o milrinona, beta-simpaticomiméticos).

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,

- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,

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

PRESENTACIONES

Carvedil Retard 10: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada color marrón rosado, siendo la dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Carvedil Retard 20: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada color marrón rosado y amarillo, siendo la dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Carvedil Retard 40: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada color amarillo, siendo la dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Carvedil Retard 80: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada color marrón rosado, siendo la dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, CARVEDIL RETARD DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 50.538.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

**Bagó**
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.