

Carvedil 3,125 - 6,25 - 12,5 - 25 - 50
Carvedilol 3,125 - 6,25 - 12,5 - 25 - 50 mg
Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Carvedil 3,125: cada Comprimido contiene: Carvedilol 3,125 mg. Excipientes: Povidona, Rojo 30 Óxido Férrico, Anhídrido Silícico Coloidal, Carboximetil Almidón, Azúcar, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina.

Carvedil 6,25: cada Comprimido contiene: Carvedilol 6,25 mg. Excipientes: Povidona, Anhídrido Silícico Coloidal, Carboximetil Almidón, Azúcar, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina.

Carvedil 12,5: cada Comprimido contiene: Carvedilol 12,5 mg. Excipientes: Povidona, Anhídrido Silícico Coloidal, Carboximetil Almidón, Azúcar, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina.

Carvedil 25: cada Comprimido contiene: Carvedilol 25 mg. Excipientes: Povidona, Anhídrido Silícico Coloidal, Carboximetil Almidón, Azúcar, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina.

Carvedil 50: cada Comprimido de contiene: Carvedilol 50 mg. Excipientes: Povidona, Anhídrido Silícico Coloidal, Carboximetil Almidón, Azúcar, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente alfa y beta-bloqueante. Antihipertensivo. Antianginoso. Código ATC: C07AG02.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Carvedil está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial como monoterapia o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos.

Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica

Carvedil es eficaz en diversas enfermedades asociadas con el síndrome de la cardiopatía isquémica: angina crónica estable, isquemia miocárdica silente, angina inestable y disfunción isquémica del ventrículo izquierdo.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática

Carvedil está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), de moderada a grave, de origen isquémico o no isquémico en pacientes sometidos a tratamiento estándar con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), digoxina y/o vasodilatadores. En los ensayos clínicos efectuados, se ha observado una mejoría de la función ventricular, de la capacidad funcional, una disminución de la mortalidad y de la morbilidad y de la progresión de la enfermedad.

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*.

Numerosos estudios clínicos han demostrado que el equilibrio entre la vasodilatación y el bloqueo beta que proporciona Carvedilol produce los siguientes efectos:

Hipertensión

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).

Cardiopatía isquémica

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.

Insuficiencia cardíaca congestiva

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%).

Insuficiencia renal

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.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

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

El metabolismo oxidativo de Carvedilol es estereoselectivo. Las isoenzimas del citocromo P450, CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 y CYP1A2, están involucradas en los procesos de oxidación y de hidroxilación. El enantiómero R (+) se metaboliza predominantemente por CYP2D6. El enantiómero S (-) se metaboliza principalmente por CYP2D6 y por CYP2C9.

Polimorfismo genético

CYP2D6 interviene significativamente en el metabolismo de R-Carvedilol y S-Carvedilol. Como consecuencia, las concentraciones plasmáticas de R y S-Carvedilol se incrementan en metabolizadores lentos del CYP2D6.

La importancia del genotipo CYP2D6 en la farmacocinética de R y S-Carvedilol se confirmó en estudios farmacocinéticos poblacionales, mientras que otros estudios no confirmaron dicha observación. Se concluyó que el polimorfismo genético de CYP2D6 podría tener una importancia clínica limitada.

Eliminación

Tras la administración oral única de Carvedilol, alrededor del 60% se excreta por vía biliar y se elimina por las heces en forma de metabolitos en los 11 días siguientes. Tras una dosis oral única, sólo el 16% se excreta en la orina en forma de Carvedilol o sus metabolitos. La excreción urinaria del Carvedilol inalterado representa sólo el 2%. La vida media de eliminación promedio es de 6,5 horas. Tras la administración oral, el aclaramiento total del S-Carvedilol es aproximadamente 2 veces mayor que el del R-Carvedilol.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

Se ha demostrado que el aclaramiento es significativamente mayor en niños en comparación con adultos.

Pacientes de edad avanzada

La edad no tiene un efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de Carvedilol en pacientes hipertensos.

Insuficiencia renal

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal entre moderada (*clearance* de creatinina 20-30 ml/min) y grave (*clearance* de creatinina < 20 ml/min) el área bajo la curva (ABC), la

vida media de eliminación y la concentración plasmática máxima no cambian significativamente. La excreción renal del Carvedilol inalterado disminuye en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, los cambios en los parámetros farmacocinéticos son leves. Carvedilol no se elimina durante la diálisis dado que no atraviesa la membrana de diálisis, debido probablemente a la elevada unión a proteínas plasmáticas.

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis se observa que la exposición a Carvedilol (ABC) se incrementa 6,8 veces en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos (ver “CONTRAINDICACIONES” y “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca el aclaramiento del R- y S-Carvedilol fue significativamente más bajo que el previamente estimado a partir de voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la farmacocinética del R- y S-Carvedilol está significativamente afectada en la insuficiencia cardíaca.

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).

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial

Se recomienda una dosis única diaria.

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, si fuera necesario, puede incrementarse hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 50 mg/día en una o dos tomas diarias. La titulación deberá efectuarse con intervalos de al menos dos semanas.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda una dosis inicial de 12,5 mg una vez al día, lo cual ha proporcionado un control satisfactorio en algunos pacientes. Si la respuesta no fuese la adecuada, puede realizarse un ajuste de dosis, la misma deberá ser titulada a intervalos de al menos dos

semanas hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 50 mg/día en una o dos tomas diarias.

Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica

Adultos

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5 mg dos veces al día durante los primeros dos días y luego aumentar hasta 25 mg dos veces al día. Si fuera necesario, la dosis se puede aumentar posteriormente a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).

Pacientes de edad avanzada

La dosis máxima recomendada para pacientes de edad avanzada es de 50 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática

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 enzima convertidora de angiotensina (IECA), las posologías de estos fármacos deberán ser estabilizadas antes de iniciar el tratamiento con Carvedilol.

Adultos y pacientes de edad avanzada

El tratamiento se debe iniciar con dosis bajas y se aumentará de forma escalonada. La dosis inicial recomendada es de 3,125 mg administrados dos veces por día (cada 12 horas) 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, siguiendo con 12,5 mg dos veces al día para alcanzar posteriormente una dosis de 25 mg dos veces por día. La dosis se debe aumentar hasta el máximo nivel tolerado por el paciente.

La dosis máxima sugerida es 25 mg dos veces por día en aquellos pacientes cuyo peso corporal sea inferior a 85 kg y 50 mg dos veces por día si el peso es superior a 85 kg.

Los pacientes deben ser evaluados por el médico antes de decidir el aumento de la dosis de Carvedilol, evaluando la presencia de síntomas de deterioro de la insuficiencia cardíaca o vasodilatación. En caso de agravarse la insuficiencia cardíaca y ante la existencia de 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 (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Si el tratamiento con Carvedilol se interrumpiera durante más de una semana, deberá reiniciarse con 3,125 mg dos veces al día (6,25 mg/día) y luego proceder a la titulación según las pautas posológicas anteriormente mencionadas. Si la complicación es la vasodilatación, se sugiere reducir la dosis del diurético y, en caso de persistir los síntomas, disminuir la dosis del IECA (si es que se está usando), seguida de una reducción de la dosis de Carvedilol si fuera necesario. En estas circunstancias, la dosis de Carvedilol no se debe incrementar hasta que no se haya conseguido estabilizar los síntomas de un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o derivados de la vasodilatación.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe determinar la dosificación para cada paciente en forma individual, sin embargo, no hay evidencia de que sea necesario el ajuste de la dosis de Carvedilol en pacientes con insuficiencia renal (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Propiedades farmacocinéticas”).

No obstante, se recomienda realizar un control de la función renal 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 (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Insuficiencia hepática

Carvedilol está contraindicado en pacientes con disfunción hepática clínicamente manifiesta (ver “CONTRAINDICACIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los efectos de Carvedilol y se deben vigilar más cuidadosamente.

Como ocurre con otros beta-bloqueantes y especialmente en pacientes coronarios, la supresión de Carvedilol se debe realizar gradualmente (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carvedilol en niños y adolescentes menores de 18 años.

Modo de administración

Los Comprimidos de **Carvedil** se deben ingerir con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso con agua). No es necesario tomar la dosis con las comidas, aunque en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, **Carvedil** se debe tomar con los alimentos para reducir la velocidad de absorción y la incidencia de efectos ortostáticos.

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, el tratamiento con Carvedilol no se debe interrumpir bruscamente, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la interrupción del tratamiento se debe realizar de forma gradual (1 ó 2 semanas) (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

CONTRAINDICACIONES

Carvedil 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** 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 Y PRECAUCIONES

Insuficiencia cardíaca congestiva crónica

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

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

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 IECA como mínimo 48 horas antes, debiendo ser la dosis del IECA estable al menos las 24 horas anteriores.

Bradicardia

Carvedilol puede producir bradicardia. Si la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 5 latidos / min, es necesario reducir la dosis de Carvedilol.

Angina vasoespástica de Prinzmetal

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

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Carvedilol sólo se debe usar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente broncoespástico y que no reciban tratamiento farmacológico oral o por inhalación en el caso de que el beneficio potencial supere al potencial riesgo. En pacientes con tendencia al broncoespasmo, se puede producir distrés 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 necrólisis 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 lagrimal.

Síndrome de discontinuación

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

Uso en deportistas

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 digoxina se administra por vía intravenosa.

Ciclosporina

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

Embarazo y lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para 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	Reacciones 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 vision.
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
<i>Trastornos generales y del lugar de administración</i>	Astenia (fatiga).	Muy frecuente
	Edema.	Frecuente
	Dolor.	Frecuente
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamilttransferasa (GGT).	Muy rara
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas).	Muy rara
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Neumonía.	Frecuente
	Bronquitis.	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior.	Frecuente
	Infección del tracto urinario.	Frecuente
<i>Trastornos del</i>	Incremento de peso.	Frecuente

metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia.	Frecuente
	Empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente.	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades.	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos.	Muy frecuente
	Cefalea.	Muy frecuente
	Síncope, presíncope.	Frecuente
	Parestesia.	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo deprimido.	Frecuente
	Trastornos del sueño.	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	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 3,125: Envases conteniendo 28, 30 y 60 Comprimidos redondos, grabados con C3 y el logo Bagó, ranurados, color rojo.

Carvedil 6,25: Envases conteniendo 28, 30 y 60 Comprimidos redondos, grabados con C6 y el logo Bagó, ranurados, color blanco.

Carvedil 12,5: Envases conteniendo 28, 30, 56 y 60 Comprimidos redondos, grabados con C12 y el logo Bagó, ranurados, color blanco.

Carvedil 25: Envases conteniendo 28, 30, 56 y 60 Comprimidos redondos, grabados con C25 y el logo Bagó, ranurados, color blanco.

Carvedil 50: Envases conteniendo 28 y 30 Comprimidos redondos, grabados con C50 y el logo Bagó, ranurados, color blanco.

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



AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **CARVEDIL** 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 – 0114344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 50.538.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro. 3994/20.

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.