

Carvedil Retard 10 Carvedil Retard 20 Carvedil Retard 40 Carvedil Retard 80 Carvedilol

Cápsulas de Liberación Prolongada

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Carvedil Retard 10: cada Cápsula de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 10 mg. Excipientes: Povidona; Copolímeros del Ácido Metacrílico; Trietilcitrato; Talco; Celulosa Microcristalina; Negro 80 Óxido Férrico; Rojo 30 Óxido Férrico; Amarillo 10 Óxido Férrico; Dióxido de Titanio; Gelatina c.s.
Carvedil Retard 20: cada Cápsula de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 20 mg. Excipientes: Povidona; Copolímeros del Ácido Metacrílico; Trietilcitrato; Talco; Celulosa Microcristalina; Negro 80 Óxido Férrico; Rojo 30 Óxido Férrico; Amarillo 10 Óxido Férrico; Dióxido de Titanio; Gelatina c.s.
Carvedil Retard 40: cada Cápsula de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 40 mg. Excipientes: Povidona; Copolímeros del Ácido Metacrílico; Trietilcitrato; Talco; Celulosa Microcristalina; Negro 80 Óxido Férrico; Rojo 30 Óxido Férrico; Dióxido de Titanio; Gelatina c.s.
Carvedil Retard 80: cada Cápsula de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 80 mg. Excipientes: Povidona; Copolímeros del Ácido Metacrílico; Trietilcitrato; Talco; Celulosa Microcristalina; Negro 80 Óxido Férrico; Rojo 30 Óxido Férrico; Amarillo 10 Óxido Férrico; Dióxido de Titanio; Gelatina c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo. Rantianginoso. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA: clase II-III).

INDICACIONES

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

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

El Carvedilol logra el control de la hipertensión arterial por bloqueo de los receptores beta-1-adrenérgicos y beta-2-adrenérgicos y actuando como vasodilatador al bloquear los receptores alfa-1-adrenérgicos. Por otra parte, presenta efectos cardíaco y vasoprotectores independientes del bloqueo alfa y beta, y propiedades antioxidativas y antiproliferativas. Su efecto bloqueante es no-cardioselectivo y carece de actividad simpática intrínseca.

Se compone de una mezcla racémica de dos estereoisómeros en la cual el S(-) enantiómero presenta actividad bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos y ambos enantiómeros R(+) y S(-) actividad bloqueante alfa-adrenérgica.

El Carvedilol reduce la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación, generada por bloqueo selectivo de receptores alfa y suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante el bloqueo beta. Como el propanolol, posee una débil acción estabilizante de membrana.

Las propiedades del Carvedilol fueron estudiadas en ensayos clínicos efectuados tanto en sujetos sanos como hipertensos, demostrando que el equilibrio entre la vasodilatación y el bloqueo produce los siguientes eventos:

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 los bloqueantes puros. Carvedilol inhibe en forma dosis-dependiente el incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial inducidos por la isoprenalina y por el ejercicio físico. Tanto el flujo sanguíneo renal como la función renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico no se altera significativamente, razón por la cual es raro observar extremidades frías.

En pacientes con cardiopatía isquémica, estudios hemodinámicos han demostrado 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 hemodinámicos beneficiosos y ha mejorado el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Sus efectos antioxidantes han sido demostrados en numerosos estudios in vitro. Se ha comprobado que Carvedilol logra eliminar los radicales libres y simultáneamente inhibe la liberación de superóxidos, y que se produce una marcada inhibición de la peroxidación lipídica con Carvedilol, a diferencia de otros beta-bloqueantes que no presentan este efecto.

Carvedilol inhibe también la proliferación aberrante del músculo liso vascular y presenta efectos favorables sobre la elasticidad de los eritrocitos, reduce la agregación plaquetaria y la viscosidad sanguínea, efectos de utilidad en la prevención del comienzo y la progresión de procesos trombóticos en pacientes hipertensos.

Farmacocinética

Después de ser administrado por vía oral, Carvedilol se absorbe rápidamente. Su biodisponibilidad absoluta oscila entre el 25-35%, debido a un significativo metabolismo de primer pasaje. Las Cápsulas de Liberación Prolongada tienen aproximadamente el 85% de biodisponibilidad de los comprimidos de Carvedilol de liberación inmediata. La absorción de **Carvedil Retard** es más lenta y prolongada que la comparada con el comprimido de Carvedilol de liberación inmediata. La concentración plasmática es dosis dependiente.

Cuando se administra con la comida, la velocidad de absorción es más lenta, evidenciándose mediante la demora en alcanzar la concentración plasmática máxima, sin modificación significativa de la biodisponibilidad. La administración de Carvedilol con las comidas minimiza los riesgos de hipotensión ortostática.

Su vida media aparente de eliminación terminal es de aproximadamente 7 horas, su *clearance* plasmático oscila entre 500 y 700 ml/min y su unión a las proteínas plasmáticas es superior al 96%, fundamentalmente a la albúmina. Es un compuesto fuertemente lipofílico y sufre una extensa distribución tisular. La concentración del enantiómero R(+) es aproximadamente tres veces superior a la del enantiómero S(-).

Carvedilol se metaboliza extensamente en el hígado y menos del 2% de la dosis administrada se excreta en forma inalterada en la orina. Por desmetilación e hidroxilación del anillo fenólico se producen tres metabolitos farmacológicamente activos. Comparados con Carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora, la concentración plasmática es un décimo de la observada para el Carvedilol y tienen similar farmacocinética. Asimismo algunos metabolitos hidroxilados presentan propiedades antioxidantes y antiproliferativas. Los metabolitos del Carvedilol son excretados a través de la bilis y aparecen en las heces.

La vida media de eliminación terminal aparente del R(+)/Carvedilol oscila entre 5 y 9 horas y la del enantiómero S(-) entre 7 y 11 horas. Las principales isoenzimas relacionadas con la metabolización del R(+) y S(-)/Carvedilol en los microsomas hepáticos son la CYP2D6 y la CYP2C9, y en menor proporción: CYP3A4, 2C19, 1A2 y 2E1.

En los ancianos, los niveles plasmáticos promedio de Carvedilol son 50% superiores a los de adultos jóvenes.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva se observa un aumento del ABC y la C_{máx} mientras que la vida media de eliminación es similar a la observada en individuos sanos.

Los pacientes con cirrosis hepática, luego de una dosis única, exhiben un significativo aumento de la concentración de Carvedilol (aproximadamente 4 a 7 veces).

Aunque el Carvedilol es metabolizado por el hígado, en pacientes con falla renal la concentración plasmática aumenta del 40% al 50% y la C_{máx} aproximadamente del 12% al 26%, el ABC no se modifica.

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

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 macirlas.

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

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 Carvedilol 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 cada aumento de dosis, el paciente debe ser examinado por el médico para verificar la ausencia de signos de descompensación. El agravamiento de la insuficiencia cardíaca o la retención hídrica deben ser tratados con un aumento de la dosis del diurético, pudiendo ocasionalmente ser necesario disminuir la dosis de Carvedilol o interrumpir transitoriamente el tratamiento.

Los síntomas de vasodilatación pueden corregirse inicialmente mediante la reducción de la dosis del diurético. Si los síntomas persisten puede recurrirse a la disminución de la dosis del inhibidor de la ECA, seguido de la disminución de la dosis de Carvedilol o su discontinuación transitoria. En este caso, la dosis de Carvedilol no debe ser incrementada hasta tanto los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la vasodilatación se hayan corregido.

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 en el paciente internado como en el paciente 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. 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

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

ADVERTENCIAS

Terminación del tratamiento con Carvedil Retard: los pacientes con enfermedad coronaria que han sido tratados con Carvedil Retard, deben ser advertidos en cuanto a lo la 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 reemplazado, 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.

En pacientes con bloqueo de rama, enfermedades arteriales periféricas o hipotensión postural, Carvedilol deberá ser administrado con cautela y bajo estricta supervisión médica.

Se ha observado raramente en pacientes bajo tratamiento con Carvedilol, injuria hepatocelular leve. En todos los casos fue reversible. Los primeros signos / síntomas de esta disfunción hepática son: prurito, ictericia, coluria, anorexia persistente, molestias en el cuadrante superior derecho del abdomen, síntomas similares a la gripe. Debe suspenderse la terapia con Carvedilol en caso de poseer evidencia de laboratorio de una injuria hepática o ictericia.

Los pacientes con diabetes *mellitus* e insuficiencia cardíaca congestiva cuyas glucemias experimenten elevaciones al recibir Carvedilol, y los individuos sometidos a ayuno estricto, requieren una supervisión médica particularmente cuidadosa y un monitoreo frecuente de los niveles de glucemia al iniciar la terapia con Carvedilol y durante el período de ajuste. El Carvedilol puede enmascarar los primeros síntomas de hipoglucemia aguda (taquicardia). Los pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o los pacientes diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglucemiantes orales, deben ser advertidos de esta posibilidad.

En pacientes tratados con Carvedilol que deban someterse a una anestesia general, se administrarán con precaución agentes anestésicos que depriman la función miocárdica (éter, ciclopropano y tricloroetileno) debido al riesgo de sinergismo en los efectos inotrópicos negativos e hipotensores. La supresión del tratamiento beta-bloqueante 48 horas antes de una anestesia general es suficiente para permitir la recuperación de la sensibilidad normal a las catecolaminas.

Los pacientes con psoriasis no deberán recibir fármacos beta-bloqueantes, ya que pueden agravar los síntomas dermatológicos o inducir erupciones cutáneas (psoriasisiformes) y en casos con enfermedad de Raynaud puede ocurrir una exacerbación de los síntomas.

Carvedilol puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis, tales como la taquicardia. La interrupción abrupta del tratamiento puede conducir a una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar una crisis tiroidea.

PRECAUCIONES

Por su actividad beta-bloqueante, el tratamiento con Carvedilol no deberá interrumpirse abruptamente. La reducción deberá ser gradual durante 7 a 10 días, especialmente cuando los pacientes presentan enfermedad isquémica.

En los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva bajo tratamiento con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, **Carvedil Retard** deberá ser administrado con precaución ya que, tanto los digitálicos como el Carvedilol pueden disminuir la conducción auriculoventricular. Asimismo la insuficiencia cardíaca o la retención de líquidos puede empeorar durante el aumento de la dosis de Carvedilol a una posología más elevada. Si se observasen tales síntomas, debe incrementarse la administración de diuréticos, y la dosis de Carvedilol no debe ser modificada hasta que se consiga una estabilización. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de Carvedilol o interrumpir la terapia temporalmente. Tales episodios no excluyen que, posteriormente se consiga ajustar la dosis con éxito.

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.

Bradicardia: si la frecuencia cardíaca cae por debajo de 55 latidos/min, es necesario reducir la dosis de Carvedilol.

Función renal: raramente se ha observado un deterioro reversible en la función renal durante el tratamiento con Carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con presión arterial baja (presión sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica, enfermedades vasculares difusas y/o insuficiencia renal subyacente (concentración de creatinina sérica >1,8 mg/dl o *clearance* de creatinina <30 ml/min). En este caso se recomienda monitorear la función renal particularmente durante el período de ajuste y si la función renal empeora reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con Carvedilol.

Fecocromocitoma: en pacientes con fecocromocitoma, deben usarse como primera alternativa terapéutica los alfa-bloqueantes. Aunque no existen experiencias, Carvedilol por poseer actividad farmacológica alfa y beta-bloqueante puede ser usado en esta patología con precaución.

Angina de Prinzmetal: agentes beta-bloqueantes no selectivos pueden provocar dolor precordial de etiología coronaria en pacientes con angina vasoespástica de Prinzmetal. Aunque la actividad alfa-bloqueantes puede prevenir este síntoma, se recomienda precaución en estos pacientes.

Riesgo de reacción anafiláctica: mientras se encuentren recibiendo beta-bloqueantes, los pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas severas a una variedad de alérgenos pueden ser más reactivos al desafío repetido, ya sea accidental, diagnóstico o terapéutico. Tales pacientes pueden no responder a las dosis usuales de adrenalina empleadas para tratar la reacción alérgica.

Broncoespasmo no alérgico: los pacientes con enfermedades broncoespásticas no deberían, en general, recibir beta-bloqueantes. Carvedilol solamente debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente broncoespástico y que no reciban tratamiento farmacológico oral o por inhalación en caso de que el beneficio potencial supere el riesgo potencial. En pacientes con tendencia al broncoespasmo, se puede producir distrés debido al posible aumento en la resistencia al paso de aire. Durante el comienzo del tratamiento así como en la fase de ajuste posológico de Carvedilol, los pacientes deberían estar sometidos a estrecha vigilancia, debiéndose reducir la dosis de Carvedilol al observar la más leve evidencia de broncoespasmo durante el tratamiento.

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de disminución de la secreción lacrimal, ya que puede ocasionar molestias a los pacientes que utilizan lentes de contacto.

Interacciones medicamentosas

Si se administra Carvedilol conjuntamente con los fármacos que se describen a continuación, deberán tenerse en cuenta las siguientes interacciones:

Antihipertensivos: potenciación del efecto de los antihipertensivos.

Inhibidores del CYP 2D6: la interacción de Carvedilol con inhibidores del CYP 2D6 (como quinidina, fluoxetina, paroxetina y propafenona) no ha sido documentada, pero estos fármacos podrían aumentar los niveles séricos del enantiómero R(+) del Carvedilol.

Reserpina, guanetidina, metildopa, clonidina o guanfacina: el tratamiento simultáneo puede potenciar la acción hipotensora y el efecto sobre la frecuencia cardíaca.

Inductores e inhibidores del metabolismo hepático: la rifampicina puede reducir los niveles séricos de Carvedilol en aproximadamente 70%. La cimetidina aumenta el ABC aproximadamente 30% sin modificar la C_{max} del Carvedilol.

Ciclosporina: Carvedilol puede incrementar la concentración plasmática media de la ciclosporina, por lo que en algunos pacientes puede ser necesario un ajuste de la dosis de ciclosporina. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de la dosis requerido, se recomienda que las concentraciones de ciclosporina sean monitoreadas cuidadosamente luego de iniciar el tratamiento con Carvedilol y que la dosis de ciclosporina sea ajustada de manera apropiada.

Clonidina: la administración concomitante de clonidina con agentes beta-bloqueantes puede potenciar el efecto hipotensor y de descenso de la frecuencia cardíaca. Cuando se desee discontinuar el tratamiento concomitante con estos fármacos, la supresión del tratamiento con clonidina debe ser gradual, varios días después de la suspensión del tratamiento con Carvedilol.

Nifedipina: la administración concomitante de nifedipina y Carvedilol puede ocasionar un brusco descenso de la presión arterial.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem u otros fármacos antiarrítmicos): cuando se administren conjuntamente con Carvedilol, se aconseja el monitoreo de la presión arterial y el control ECG, ante el riesgo de hipotensión, bradicardia o alteraciones del ritmo cardíaco. Evitar la administración intravenosa de antagonistas del calcio y fármacos antiarrítmicos simultáneamente con Carvedilol.

Digoxina: Carvedilol puede elevar las concentraciones plasmáticas de la digoxina en alrededor del 15%. Tanto la digoxina como el Carvedilol enlentecen la conducción AV. Por lo tanto se recomienda un monitoreo estrecho de la digoxina cuando se inicie, ajuste o discontinúe el tratamiento con **Carvedil Retard**.

Insulina y/o hipoglucemiantes orales: los efectos de la insulina y de los hipoglucemiantes orales pueden ser potenciados. Los signos de hipoglucemia pueden quedar enmascarados, especialmente la taquicardia. En consecuencia se recomienda monitorear la glucemia durante el tratamiento con Carvedilol.

Tranquilizantes (barbitúricos, fenotiazinas), antidepressivos tricíclicos y vasodilatadores: pueden potenciar la acción hipotensora del Carvedilol.

Alcohol: la administración de **Carvedil Retard** y alcohol puede afectar las propiedades de liberación extendida de **Carvedil Retard**, resultando potencialmente en una tasa más rápida de liberación y un pico más elevado del esperado de las concentraciones plasmáticas del Carvedilol. Para evitar esta interacción, la administración de **Carvedil Retard** con alcohol (incluyendo fármacos de prescripción o de venta libre que contengan etanol) deberá ser separada por al menos dos horas.

Anestésicos: Carvedilol puede potenciar los efectos cardíacos de los anestésicos, especialmente el inotropismo negativo. Si un paciente debe ser sometido a una anestesia no deberá interrumpir abruptamente el tratamiento con Carvedilol e informará al facultativo acerca del tratamiento con este fármaco.

Fármacos que disminuyen la conducción auriculoventricular: en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva controlados con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA, el Carvedilol debe ser administrado con precaución ya que tanto estos fármacos como el Carvedilol disminuyen la conducción AV.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

En dos estudios anuales llevados a cabo en ratas a las que se les administró Carvedilol en dosis de hasta 75 mg/kg/día (12 veces la dosis máxima recomendada en humanos - DMRH - cuando se la compara con la basada en mg/m²) o en ratones a los que se les administró hasta 200 mg/kg/día (16 veces la DMRH sobre la base de mg/m²), Carvedilol no tuvo efecto carcinogénico.

Carvedilol fue negativo cuando se lo probó en una batería de ensayos de genotoxicidad, incluyendo el ensayo Ames y el ensayo CHO / HGPRT para mutagenicidad y el test in vitro de micronúcleo de hámster y el test de linfocitos humanos para clastogenicidad *in vivo*.

Con dosis ≥ 200 mg/kg/día (≥ 32 veces la DMRH en mg/m²) el Carvedilol fue tóxico para las ratas adultas (sedación, ganancia de peso reducida) y fue asociado con un número reducido de apareamientos exitosos, tiempo prolongado de apareamiento, significativamente menos cuerpos lúteos e implantes por hembra y reabsorción completa de 18% de crías. El nivel de dosis para el cual no se observaban efectos para toxicidad manifiesta y deterioro de la fertilidad fue de 60 mg/kg/día (10 veces la DMRH en mg/m²).

Embarazo

Categoría C. Hasta el presente no se han realizado suficientes estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no proporcionan evidencia alguna de que Carvedilol tenga efectos teratogénicos.

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además pueden producirse 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.

Por lo tanto, sólo se podrá administrar el medicamento durante el embarazo, si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo para el feto.

Lactancia

Carvedilol es excretado en la leche materna. En consecuencia, si se considera necesario el tratamiento con este fármaco deberán instituirse métodos alternativos de alimentación infantil.

Uso pediátrico

Hasta el presente no se establecieron niveles de seguridad y eficacia del uso de Carvedilol en 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

Deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinaria, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración de Carvedilol puede influir sobre la capacidad de reacción, fundamentalmente en asociación con alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

El medicamento es generalmente bien tolerado. En pacientes hipersensibles, pueden presentarse trastornos leves, sobre todo al comienzo de la terapia. Las reacciones habitualmente observadas son: hipotensión, hipotensión postural sintomática, bradicardia, principalmente al comienzo del tratamiento, edemas, raramente bloqueo AV, síncope, agravamiento de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud, angina de pecho, palpitaciones, cefaleas, mareos, fatiga, vértigos, edemas, astenia usualmente moderada principalmente al iniciar el tratamiento. Raramente, disturbios del sueño, alteraciones del humor, nerviosismo, agravamiento de depresión, pensamiento anormal, alteración de la concentración, paranoia, labilidad emocional, calambres musculares, artralgia y parestesias. Ocasionalmente, broncoespasmo, asma o disnea, rinofaringitis, congestión sinusal, aumento de la tos en pacientes predispuestos. Raramente vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, constipación, prurito anal, melena, periodontitis, urticaria, prurito, exantema alérgico, *rash*, reacción de fotosensibilidad, aumento de la sudoración y reacciones similares a las del liquen plano. Se han reportado hiperglucemia, aumento de peso, hipercolesterolemia e hipertigliceridemia. Debido a las propiedades beta-bloqueantes, también es posible que se manifieste una diabetes *mellitus* latente, que una diabetes manifiesta se agrave y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre. Raramente insuficiencia renal, aumento de la frecuencia miccional, glucosuria, albuminuria, hematuria. Pueden ocurrir lesiones psoriásicas o exacerbaciones de las ya existentes. Aisladamente se han descrito casos de modificaciones en las transaminasas séricas, aumento de la fosfatasa alcalina y la GGT, hiperuricemia, anemia, trombocitopenia y leucopenia. Raramente (< 1/1000) impotencia sexual, disminución de la libido, *tinnitus*, boca seca, trastornos de la visión, dolor en las extremidades, obstrucción nasal, aumento de las infecciones del tracto respiratorio, dolor torácico, irritación ocular y reducción en la secreción lacrimal.

Anormalidades de laboratorio: se han observados elevaciones reversibles de las transaminasas séricas (ALT o AST) durante el tratamiento con Carvedilol (2 a 3 veces por encima del límite superior de la normalidad).

El tratamiento con Carvedilol no ha sido asociado con cambios clínicamente significativos en el potasio sérico, los triglicéridos totales, el colesterol total, el colesterol HDL, el ácido úrico, la urea o la creatinina.

Experiencia poscomercialización: han sido raros los reportes de anemia aplásica y reacciones cutáneas severas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme) y fueron recibidos solo en casos en los cuales el Carvedilol fue administrado de manera concomitante con otras medicaciones asociadas con tales reacciones. Se han reportado raramente incontinencia urinaria en mujeres (la cual resolvía luego de la discontinuación de la medicación) y neumonitis intersticial.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación puede causar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas informadas. Las manifestaciones más frecuentes de una sobredosis podrían ser: bradicardia, bloqueo sinusal, hipotensión, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, paro cardíaco, pérdida de conciencia, broncoespasmo, trastornos respiratorios, sibilancias, hipoglucemia, vómitos y convulsiones generalizadas. El tratamiento de la intoxicación consiste en evaluar el estado clínico del paciente y aplicar las medidas usuales de soporte general. En función de la sintomatología presente pueden administrarse los siguientes fármacos: atropina, glucagón, alfa y beta-miméticos, diazepam o clonazepam. En el caso de una intoxicación severa en la cual hay síntomas de shock, el tratamiento con los fármacos de soporte cardiovascular se deberá llevar a cabo por un período de tiempo lo suficientemente largo consistente con la vida media de Carvedilol de 7 a 10 horas. En el manejo de la sobredosis, considerar la posibilidad de que múltiples drogas se hallen involucradas.

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

- 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.

PRESENTACIÓN

Carvedil Retard 10: Envase conteniendo 28 Cápsulas de Liberación Prolongada oblongas, color marrón rosado (tapa y cuerpo).

Carvedil Retard 20: Envase conteniendo 28 Cápsulas de Liberación Prolongada oblongas, color marrón rosado (tapa) y amarillo claro (cuerpo).

Carvedil Retard 40: Envase conteniendo 28 Cápsulas de Liberación Prolongada oblongas, color amarillo claro (tapa y cuerpo).

Carvedil Retard 80: Envase conteniendo 28 Cápsulas de Liberación Prolongada oblongas, color marrón rosado (tapa y cuerpo).

Conservar el producto a una temperatura 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.

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

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 1292/10.

Laboratorios Bagó S.A.
Investigación y Tecnología Argentina

Adm.: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Tel.: (011) 4344-2000/19. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico. Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). Tel.: (0221) 425-9550/54. La Plata. Provincia de Buenos Aires.