



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38850387-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-38850387-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CARVEDIL RETARD 10 - CARVEDIL RETARD 20 - CARVEDIL RETARD 40 - CARVEDIL RETARD 80 / CARVEDILOL FOSFATO, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / CARVEDILOL FOSFATO 10 mg - 20 mg - 40 mg - 80 mg; aprobada por Certificado N° 50.538.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CARVEDIL RETARD 10 - CARVEDIL RETARD 20 - CARVEDIL RETARD 40 - CARVEDIL RETARD 80 / CARVEDILOL FOSFATO, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / CARVEDILOL FOSFATO 10 mg - 20 mg - 40 mg - 80 mg; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2020-41101461-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-41101319-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-41101209-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-41100988-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-41101100-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-41100862-APN-DERM#ANMAT; IF-2020-41100758-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-41100511-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-41101574-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-41101701-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.538, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-38850387-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.07.09 01:50:48 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.07.09 01:50:50 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **Este Medicamento es Libre de Gluten.**

**Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

#### **Contenido de la información para el paciente**

- 1. QUÉ ES CARVEDIL RETARD Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR CARVEDIL RETARD**
- 3. CÓMO USAR CARVEDIL RETARD**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE CARVEDIL RETARD**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

#### **1. QUÉ ES CARVEDIL RETARD Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

**Carvedil Retard** contiene el principio activo Carvedilol, el cual pertenece al grupo de medicamentos llamados bloqueantes de los receptores alfa y beta. Carvedilol produce disminución de la presión arterial, vasodilatación (relajación de los vasos sanguíneos), disminución de la frecuencia cardíaca (frecuencia de latidos del corazón) y tiene efectos favorables sobre la circulación sanguínea a nivel del corazón.

**Carvedil Retard** está indicado para el tratamiento de:

- Hipertensión arterial esencial (presión arterial elevada) como único fármaco o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos.
- Disfunción del ventrículo izquierdo del corazón que se presenta posteriormente a un infarto de miocardio en pacientes clínicamente estables para reducir la mortalidad de causa cardiovascular.

- Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática de moderada a grave de origen isquémico o no isquémico (enfermedad en la cual está disminuída la capacidad del corazón para bombear sangre adecuadamente, lo cual puede manifestarse mediante hinchazón de brazos, piernas o tobillos por acumulación de líquidos y/o dificultad para respirar).

## **2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR CARVEDIL RETARD**

### **No tome Carvedil Retard si:**

- Es alérgico a Carvedilol o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Padece insuficiencia cardíaca descompensada de clase IV (incapacidad del corazón para realizar su función de bombeo ante la actividad física y en reposo).
- Padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que cursa con obstrucción de los bronquios y dificultad para respirar.
- Padece asma bronquial.
- Padece problemas en la función del hígado.
- Padece un defecto de la conducción eléctrica del corazón (bloqueo A-V de segundo y tercer grado), a menos que tenga colocado un marcapasos permanente.
- Presenta un ritmo inusualmente lento del corazón (menos de 50 latidos por minuto).
- Presenta fallo del corazón (o shock, estado en el cual el corazón es incapaz de bombear y suministrar suficiente sangre a los órganos del cuerpo).
- Padece una enfermedad del corazón que consiste en bloqueo del nódulo sinusal.
- Presenta presión arterial muy baja (presión sistólica menor a 85 mmHg).

### **Tenga especial cuidado y consulte a su médico antes de tomar Carvedil Retard si:**

- Padece diabetes *mellitus* (aumento de azúcar en la sangre).
- Padece alguna enfermedad pulmonar.
- Presenta mala circulación en las manos, pies o parte inferior de las piernas o padece fenómeno de Raynaud (en el cual algunas zonas del cuerpo por ejemplo, los dedos de los pies y de las manos se sienten adormecidas y frías en respuesta a temperaturas frías o al estrés).
- Padece hipertiroidismo u algún otro problema de la tiroides.
- Padece una enfermedad denominada feocromocitoma.
- Tiene programada una intervención quirúrgica o va a someterse a una operación con anestesia. Debe informar a su médico o responsable de la anestesia que está en tratamiento con Carvedilol.
- Padece angina de Prinzmetal (caracterizada por la presencia de dolor en el pecho que comienza durante el reposo sin causas evidentes).
- Tiene antecedentes de reacciones alérgicas graves o está realizando un tratamiento de desensibilización.
- Padece psoriasis (una enfermedad de la piel de origen autoinmune).
- Toma otros medicamentos para el corazón, especialmente si está tomando alguno de los siguientes medicamentos: digitálicos (por ejemplo digoxina, que aumenta la contracción del corazón), diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, medicamentos para tratar la presión arterial alta), antagonistas del calcio (medicamentos para tratar la presión arterial alta) y antiarrítmicos (medicamentos que actúan sobre el ritmo del corazón).

- Utiliza lentes de contacto, dado que Carvedilol puede reducir la producción de lágrimas.

Como ocurre con todos los medicamentos con actividad beta-bloqueante, no debe interrumpir el tratamiento con **Carvedil Retard** de forma brusca. La dosis se debe reducir gradualmente según las indicaciones de su médico.

Consulte a su médico si durante el tratamiento con **Carvedil Retard** presentara un descenso brusco de la presión arterial al ponerse de pie desde una posición sentada o acostada, o si sufriera mareos, síncope (pérdida breve del conocimiento o desmayo), una disminución excesiva del pulso cardíaco o retención de líquidos.

#### **Uso en deportistas**

Este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado positivo en el control de *doping*.

#### **Uso en niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### **Uso de Carvedil Retard con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, derivados de hierbas, vitaminas o suplementos dietarios.

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos: fluoxetina, paroxetina, inhibidores de la monoaminoxidasa (para el tratamiento de la depresión); ciclosporina (para los trasplantes de órganos); digoxina, amiodarona, verapamilo, diltiazem y medicamentos antiarrítmicos (para tratar problemas del corazón o presión arterial elevada); rifampicina (para tratar infecciones bacterianas); medicamentos usados en diabetes (incluida la insulina e hipoglucemiantes orales), clonidina (medicamento utilizado para controlar la presión arterial); determinados analgésicos del tipo de la aspirina e ibuprofeno (AINE); cimetidina (para tratar problemas gástricos); broncodilatadores beta-agonistas (para mejorar la capacidad respiratoria, como por ejemplo en el asma); otros medicamentos antihipertensivos (por ejemplo, prazosin).

#### **Uso de Carvedil Retard con alcohol**

Debe evitar tomar alcohol durante el tratamiento con Carvedilol ya que puede modificar sus efectos.

#### **Embarazo**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda el uso de Carvedilol durante el embarazo, excepto que su médico lo considere estrictamente necesario.

#### **Lactancia**

Si está amamantando o tiene intención de amamantar consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Debido a que Carvedilol se excreta por la leche materna, se desaconseja su administración durante la lactancia.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias**

En ocasiones Carvedilol puede afectar el estado de alerta y dificultar la capacidad para conducir vehículos o para utilizar maquinarias, principalmente al inicio del tratamiento, durante el ajuste de la dosis o si se toma conjuntamente con alcohol. Por lo tanto, no se recomienda realizar dichas actividades hasta saber cómo le afecta el medicamento.

### **3. CÓMO USAR CARVEDIL RETARD**

Siga exactamente la dosis y duración del tratamiento indicadas por su médico incluso si difieren de las descritas en esta información.

Las cápsulas de liberación prolongada deben ingerirse una vez por día, por la mañana con los alimentos.

Si Ud se encuentra en tratamiento con Carvedilol de liberación inmediata su médico le indicará la dosis equivalente de **Carvedil Retard** que debe utilizar.

Como posología media se recomienda:

#### **Tratamiento de la hipertensión arterial**

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 10-20 mg de **Carvedil Retard** una vez al día. Si es necesario de acuerdo a los controles de la presión arterial, su médico puede aumentar la dosis que usted recibe (a intervalos de al menos una o dos semanas) a 20-40 mg una vez al día que posteriormente podría ser ajustada de ser necesario hasta la dosis máxima de 80 mg/día.

#### **Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva**

La dosis recomendada para el inicio del tratamiento es de 10 mg de **Carvedil Retard** una vez al día durante dos semanas. Si tolera bien esta dosis su médico puede aumentarla posteriormente (a intervalos sucesivos de al menos dos semanas) a 20, 40 y 80 mg una vez al día.

#### **Disfunción del ventrículo izquierdo luego de un infarto del miocardio**

El tratamiento puede iniciarse con una dosis de **Carvedil Retard** 10 a 20 mg una vez al día. De acuerdo a su tolerancia, su médico podrá incrementar la dosis luego de 3 a 10 días a 40 mg una vez al día y posteriormente alcanzar la dosis de 80 mg una vez al día como dosis máxima.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Carvedilol. Como norma general, independientemente de su enfermedad, la interrupción del tratamiento con Carvedilol se debe hacer en forma progresiva a lo largo de unos cuantos días. No debe suspenderse en forma brusca. Su médico le indicará la forma adecuada de discontinuar o interrumpir el tratamiento con Carvedilol.

En pacientes de edad avanzada el médico requerirá ajustar la dosis a administrar.

#### **Si usa más Carvedil Retard del que debiera**

Ante la eventualidad de haberse tomado más **Carvedil Retard** del que debiera o ingesta accidental contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese 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.*

#### **Si olvidó tomar Carvedil Retard**

Si se olvida de tomar una dosis de **Carvedil Retard**, tómela lo antes posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, **Carvedil Retard** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los efectos adversos que se han observado con Carvedilol son los siguientes:

#### **Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):**

- dolor de cabeza y mareos que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.
- empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (al corazón le cuesta bombear la sangre, lo cual puede manifestarse mediante hinchazón de brazos y piernas por acumulación de líquidos y/o dificultad para respirar).

- presión arterial baja.
- fatiga.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- bronquitis, neumonía, infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones de las vías urinarias.
- presíncope, síncope (desmayo), especialmente al principio del tratamiento.
- estado de ánimo deprimido, depresión.
- bradicardia (disminución de la frecuencia de los latidos del corazón), sobrecarga de líquidos, aumento del volumen de sangre en el cuerpo.
- hipotensión postural (sensación de mareo al levantarse o cambiar la posición del cuerpo de acostado o sentado), trastornos de la circulación periférica (manos y pies fríos), aumento de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente (aumento del dolor en las piernas al caminar) o fenómeno de Raynaud (disminución de la sangre en los dedos de las manos y de los pies, las orejas y la nariz), aumento de la presión arterial.
- asma y dificultad para respirar en pacientes predispuestos, acumulación de líquido en los pulmones.
- náuseas, diarrea, dolor abdominal, indigestión, vómitos.
- disminución del número de glóbulos rojos en sangre (anemia).
- disminución del lagrimeo (ojo seco), irritación de los ojos, alteraciones en la visión.
- insuficiencia renal aguda (el riñón no funciona bien) y trastornos de la función del riñón en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o función renal alterada.
- dolor en las extremidades por trastorno de la circulación.
- empeoramiento del control de la cantidad de azúcar en la sangre en pacientes con diabetes (hiperglucemia, hipoglucemia), aumento de peso, aumento del colesterol en sangre.
- dolor, edema (retención de líquido, hinchazón de las piernas, tobillos y pies).

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

- parestesias (sensación de hormigueo).
- trastornos del sueño.
- bloqueo auriculoventricular (AV) (problemas en la conducción eléctrica del corazón), y angina de pecho (dolor en la zona del pecho, brazo o mandíbula).
- constipación.
- reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, picazón, psoriasis, lesiones en la piel de tipo liquen plano).
- impotencia.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):**

- congestión nasal.
- sequedad de boca.
- reducción del número de plaquetas en sangre (células de la sangre encargadas de la coagulación)
- problemas al orinar.

**Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas):**

- reducción del número de glóbulos blancos en sangre (células de la sangre encargadas de la defensa frente a infecciones).
- alteraciones en las transaminasas séricas (cambios en la cantidad de ciertas enzimas del hígado en la sangre).
- reacciones alérgicas.

**Frecuencia no conocida (no puede determinarse a partir de los datos disponibles):**

- caída del cabello, reacciones adversas cutáneas graves (por ejemplo necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, las cuales se pueden manifestar por enrojecimiento de la piel con formación de ampollas o descamación. También podrían aparecer ampollas intensas y sangrado en los labios, los ojos, la boca, la nariz y los genitales).
- incontinencia urinaria en mujeres (desaparece al dejar de tomar la medicación).
- manifestación de una diabetes *mellitus* latente, o que una diabetes existente se agrave.

## 5. CONSERVACIÓN DE CARVEDIL RETARD

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

No utilice **Carvedil Retard** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Carvedil Retard

El principio activo es Carvedilol Fosfato.

**Carvedil Retard 10:** cada Cápsula de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 10 mg. Los demás componentes son: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrate, Talco.

**Carvedil Retard 20:** cada Cápsula de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 20 mg. Los demás componentes son: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrate, Talco.

**Carvedil Retard 40:** cada Cápsula de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 40 mg. Los demás componentes son: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrate, Talco.

**Carvedil Retard 80:** cada Cápsula de Liberación Prolongada de contiene: Carvedilol Fosfato 80 mg. Los demás componentes son: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrate, Talco.

### Aspecto del producto y contenido del envase

**Carvedil Retard 10:** Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 y 60 Cápsulas de Liberación Prolongada color marrón rosado.

**Carvedil Retard 20:** Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 y 60 Cápsulas de Liberación Prolongada color marrón rosado y amarillo.

**Carvedil Retard 40:** Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 y 60 Cápsulas de Liberación Prolongada color amarillo.

**Carvedil Retard 80:** Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 y 60 Cápsulas de Liberación Prolongada color marrón rosado.

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](mailto:infoproducto@bago.com.ar) – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 50.538  
Información para el paciente autorizada por A.N.M.A.T. Dispo. 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.



*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.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38850387 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:04:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:04:10 -03:00

## 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 "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"), las medidas de exposición (área bajo la curva -ABC-, concentración plasmática máxima -C<sub>máx</sub>- 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<sub>máx</sub> en comparación con Carvedilol en Cápsulas de Liberación Prolongada administrado con una comida estándar. Se observaron disminuciones en el ABC (27%) y la C<sub>máx</sub> (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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub>, 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<sub>máx</sub> 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.

<b>Dosis diaria de Carvedil</b>	<b>Dosis diaria de Carvedil Retard Cápsulas de Liberación Prolongada</b>
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



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 "POSOLÓGIA / 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 necrosis 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 ( $\geq 200$  mg/kg,  $\geq 100$  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  $\geq 60$  mg/kg ( $\geq 30$  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

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

  
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.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38850387 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:03:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:04:45 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

### **Carvedil Retard 80** **Carvedilol Fosfato 80 mg** **Cápsulas de Liberación Prolongada**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

Cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 80 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrato, Talco.  
**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

Contenido: Envase conteniendo 500 Cápsulas de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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



*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.

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

---

**NOTA:** Los envases conteniendo 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38850387 ROT 80 UHE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:04:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:03:14 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULO

### **Carvedil Retard 80** **Carvedilol Fosfato 80 mg** **Cápsulas de Liberación Prolongada**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

Cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 80 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrato, Talco.  
**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

Contenido: envase conteniendo 14 Cápsulas de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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



*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.

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

---

**NOTA:** Los envases conteniendo 15, 28, 30, 56 y 60 Cápsulas de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38850387 ROT 80

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:03:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:03:56 -03:00



## PROYECTO DE RÓTULO

### **Carvedil Retard 40** **Carvedilol Fosfato 40 mg** **Cápsulas de Liberación Prolongada**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

Cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 40 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrato, Talco.  
**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

Contenido: envase conteniendo 14 Cápsulas de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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



*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.

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

---

**NOTA:** Los envases conteniendo 15, 28, 30, 56 y 60 Cápsulas de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38850387 ROT 40

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:03:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:02:20 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

### **Carvedil Retard 20** **Carvedilol Fosfato 20 mg** **Cápsulas de Liberación Prolongada**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

Cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 20 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrato, Talco.  
**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

Contenido: Envase conteniendo 500 Cápsulas de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

**Conservar el producto a una temperatura ambiente mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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



*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.

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

**NOTA:** Los envases conteniendo 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38850387 ROT 20 UHE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:01:31 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:02:41 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

### **Carvedil Retard 40** **Carvedilol Fosfato 40 mg** **Cápsulas de Liberación Prolongada**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

Cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 40 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrato, Talco.  
**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

Contenido: Envase conteniendo 500 Cápsulas de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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



#### **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.

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

**NOTA:** Los envases conteniendo 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38850387 ROT 40 UHE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:03:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:02:57 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULO

### **Carvedil Retard 20** **Carvedilol Fosfato 20 mg** **Cápsulas de Liberación Prolongada**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

Cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 20 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrato, Talco.  
**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

Contenido: Envase conteniendo 14 Cápsulas de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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



*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.

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

---

**NOTA:** Los envases conteniendo 15, 28, 30, 56 y 60 Cápsulas de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38850387 ROT 20

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:02:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:01:06 -03:00



## PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

### **Carvedil Retard 10** **Carvedilol Fosfato 10 mg** **Cápsulas de Liberación Prolongada**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

Cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 10 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrato, Talco.  
**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

Contenido: Envase conteniendo 500 Cápsulas de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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



*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.

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

**NOTA:** Los envases conteniendo 1000 Cápsulas de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38850387 ROT 10 UHE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:00:34 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:01:39 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULO

### **Carvedil Retard 10 Carvedilol Fosfato 10 mg Cápsulas de Liberación Prolongada**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

Cada Cápsulas de Liberación Prolongada contiene: Carvedilol Fosfato 10 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Copolímeros del Ácido Metacrílico, Trietilcitrato, Talco.  
**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

Contenido: Envase conteniendo 14 Cápsulas de Liberación Prolongada.

Posología: según prescripción médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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



*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.

[www.bago.com.ar](http://www.bago.com.ar)

**Lote Nro.:**

**Fecha de Vencimiento:**

---

**NOTA:** Los envases conteniendo 15, 28, 30, 56 y 60 Cápsulas de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-38850387 ROT 10

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:00:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.26 19:00:48 -03:00