

# CARVEDILOL BIOTENK - CARVEDILOL

Comprimidos 3,125 mg - 6,25 mg - 12,50 mg - 25 mg - 50 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta

Vía oral

## FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

### Cada comprimido de 3,125 mg contiene:

Carvedilol 3,125 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Lactosa monohidrato, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal, Polivinilpirrolidona K-30, Estearato de magnesio.

### Cada comprimido de 6,25 mg contiene:

Carvedilol 6,25 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Lactosa monohidrato, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal, Polivinilpirrolidona K-30, Estearato de magnesio.

### Cada comprimido de 12,50 mg contiene:

Carvedilol 12,50 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Lactosa monohidrato, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal, Polivinilpirrolidona K-30, Estearato de magnesio.

### Cada comprimido de 25 mg contiene:

Carvedilol 25,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Lactosa monohidrato, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal, Polivinilpirrolidona K-30, Estearato de magnesio.

### Cada comprimido de 50 mg contiene:

Carvedilol 50,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Lactosa monohidrato, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal, Polivinilpirrolidona K-30, Estearato de magnesio.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo. Antianginoso. Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva (clase II-III/NYHA). Código ATC C07AG02.

## INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, como monoterapia o en asociación con agentes antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada (clase II-III/NYHA) en conjunción con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Acción farmacológica:** El carvedilol es un agente betabloqueante no selectivo con actividad antagonista  $\alpha_1$ -adrenérgica. 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  $\alpha$ -adrenérgica. El carvedilol reduce la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación, generada por bloqueo selectivo de receptores  $\alpha_1$  y suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante el bloqueo  $\beta$ . El carvedilol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y, como el propanolol, posee una débil acción estabilizante de membrana. Estudios clínicos han demostrado que el equilibrio entre la vasodilatación y el betabloqueo que proporciona carvedilol produce los siguientes efectos: 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  $\beta$ -bloqueantes puros. La frecuencia cardíaca está ligeramente disminuida. 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 postcarga ventriculares. En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca congestiva, carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinamia y ha mejorado el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Farmacocinética:** Después de la administración oral, el carvedilol es rápida y extensamente absorbido,

con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 25 a 35%. La vida media de eliminación promedio es de 7 a 10 horas. La concentración plasmática es dosis dependiente y se alcanza en promedio luego de una hora de la toma. Cuando se administra con la comida, la velocidad de absorción es más lenta, evidenciándose mediante la demora en alcanzar la C<sub>máx</sub> plasmática sin modificación significativa de la biodisponibilidad. La administración de carvedilol con las comidas minimiza los riesgos de hipotensión ortostática. El carvedilol es extensamente metabolizado. Menos del 2% de la dosis es excretada sin cambios por la orina. Los metabolitos obtenidos por oxidación aromática son posteriormente conjugados vía glucuronidación o sulfatación y excretados principalmente a través de la bilis con las heces. De la demetilación e hidroxilación del grupo fenólico se producen tres metabolitos con actividad  $\beta$ -bloqueante. Comparados con el 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. Después de la administración oral en pacientes sanos, el carvedilol sufre un extenso metabolismo de primer paso estereoselectivo con niveles plasmáticos de R(+) carvedilol aproximadamente 2 a 3 veces mayor que el S(-) carvedilol y con una vida media de eliminación menor (5 a 9 hs) a la del S(-) enantiómero (7 a 11 hs). Las principales enzimas pertenecientes al citocromo P450 responsables de la metabolización hepática de ambos enantiómeros son: CYP3A4, 2C19, 1A2, 2E1 y 2D6. El carvedilol se une a proteínas plasmáticas en un 98%, fundamentalmente a la albúmina. Es un compuesto fuertemente lipofílico y sufre una extensa distribución tisular.

**Poblaciones especiales:** *Ancianos:* los niveles plasmáticos promedio de carvedilol son 50% superiores a los de adultos jóvenes. *Insuficiencia cardíaca congestiva:* se observa un aumento del ABC y la C<sub>máx</sub> mientras que la vida media de eliminación es similar a la observada en individuos sanos. *Disfunción hepática:* luego de una dosis única, pacientes con cirrosis hepática exhiben un significativo aumento de la concentración de carvedilol (aproximadamente de 4 a 7 veces). *Insuficiencia renal:* aunque el carvedilol es metabolizado por el hígado, en pacientes con falla renal la concentración plasmática aumenta del 40% al 50% y la C<sub>máx</sub> aproximadamente del 12% al 26%, el ABC no se modifica.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración oral. Se aconseja tomar con suficiente cantidad de líquido.

Nota: El comprimido de 3,125 mg no debe ser fraccionado.

**Hipertensión arterial esencial:** *Adultos:* La dosis recomendada para el inicio del tratamiento es de 6,25 mg dos veces por día. Si la dosis es tolerada, debería ser mantenida durante una o dos semanas y luego, si fuera necesario aumentar a 25 mg/día en dos tomas diarias. Esta dosis debe mantenerse por 7 a 14 días y luego puede aumentarse a 25 mg dos veces al día si se necesita y es tolerada. La dosis máxima no debe exceder los 50 mg/día. Administrado con la comida disminuye la velocidad de absorción y de esa manera disminuye la incidencia de los efectos ortostáticos. *Ancianos:* La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg dividida en dos tomas, lo cual proporciona un control satisfactorio de la presión arterial en muchos pacientes. En caso de requerirse una dosis mayor, la misma deberá ser ajustada a intervalos de dos semanas hasta un máximo de 50 mg/día administrados en una o dos tomas diarias.

**Insuficiencia cardíaca congestiva:** La dosificación debe ser individualizada y estrictamente monitoreada por el médico durante la fase de ajuste. En aquellos pacientes que reciben digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA, las dosis de éstos deben ser estabilizadas antes del inicio del tratamiento con carvedilol. La dosis recomendada para el inicio del tratamiento es de 3,125 mg dos veces al día durante dos semanas. Si esta dosis es bien tolerada (frecuencia cardíaca > 50 lat/min, presión arterial sistólica > 85 mm Hg, ausencia de efectos adversos) la misma puede aumentarse, a intervalos no menores de dos semanas, a 6,25 mg dos veces por día, seguidos por 12,5 mg dos veces por día y posteriormente 25 mg dos veces por día. La dosis debe ser aumentada hasta el máximo nivel tolerado por el paciente. Se recomienda una dosis máxima de 25 mg dos veces por día en los pacientes con peso corporal menor de 85 kg y de 50 mg dos veces por día en aquellos que pesan más de 85 kg. 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. En caso de discontinuarse el tratamiento durante más de dos semanas, se reiniciará la terapia nuevamente con 3,125 mg dos veces al día y se ajustará la dosis según las pautas posológicas indicadas precedentemente. Los síntomas de vasodilata-

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

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes del producto. Insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA) que requiera tratamiento inotrópico intravenoso. Asma. Antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Bloqueo AV de segundo y tercer grado. Bradicardia severa (menos de 45-50 lat./min.). Shock cardiogénico. Enfermedad del nódulo sinusal. Hipotensión severa (PAS <85 mm Hg). Insuficiencia hepática.

## ADVERTENCIAS

*Injuria hepática:* 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, oscurecimiento de la orina, anorexia persistente, ictericia, molestias en el cuadrante superior derecho, síntomas similares a la gripe. Debe suspenderse la terapia con carvedilol en caso de poseer evidencia de laboratorio de una injuria hepática o ictericia. *Enfermedad vascular periférica:* los  $\beta$ -bloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial en pacientes con una vasculopatía periférica. En pacientes que sufren enfermedad de Raynaud carvedilol puede exacerbar los síntomas. *Anestesia y cirugía mayor:* deben administrarse con precaución agentes anestésicos que deprimen la función miocárdica (eter, ciclopropano y tricloroetileno) en pacientes tratados con carvedilol debido al riesgo de sinergismo de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores. La suspensión del tratamiento betabloqueante 48 hs antes de una anestesia general es suficiente para permitir la recuperación de la sensibilidad normal a las catecolaminas. *Diabetes e hipoglucemia:* en pacientes con diabetes mellitus el carvedilol puede enmascarar los primeros síntomas de hipoglucemia aguda (ej. taquicardia). En pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca congestiva, el uso de carvedilol puede asociarse a un empeoramiento de la hiperglucemia. Por lo tanto en estos pacientes, se requiere supervisión médica especial y un control regular de la glucemia al iniciar la terapia con carvedilol y durante el período de ajuste. *Tirotoxicosis:* al igual que otros agentes  $\beta$ -bloqueantes el carvedilol puede enmascarar los síntomas de hipertiroidismo 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

Debido a su actividad  $\beta$ -bloqueante el tratamiento con carvedilol no debe interrumpirse abruptamente, particularmente en los pacientes que sufren enfermedad isquémica. Se recomienda reducir la posología en forma progresiva durante una a dos semanas. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, 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, debería incrementarse la administración de diuréticos y la dosis de carvedilol no debería ser modificada hasta que no 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.

*Bradycardia:* si la frecuencia de las pulsaciones cae por debajo de 55 lat/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 sanguínea sistólica < 100 mm Hg), cardiopatía isquémica, enfermedades vasculares difusas y/o insuficiencia renal subyacente. 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.

*Feocromocitoma:* en pacientes con feocromocitoma, deben usarse como primera alternativa terapéutica agentes  $\alpha$ -bloqueantes. Aunque no existen experiencias, carvedilol por poseer actividad farmacológica a

y  $\beta$ -bloqueante puede ser usado en esta patología con precaución.

**Angor de Prinzmetal:** agentes  $\beta$ -bloqueantes no selectivos pueden provocar dolor de pecho en pacientes con angina vasospástica de Prinzmetal. Aunque la actividad  $\alpha$ -bloqueante puede prevenir este síntoma, se recomienda administrar con precaución en estos pacientes.

**Reacciones alérgicas:** al igual que con otros betabloqueantes existe el riesgo de un aumento de sensibilidad frente a diferentes alérgenos o de la gravedad de las reacciones anafilácticas.

**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 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 deberían estar sometidos a estrecha vigilancia, debiéndose reducir la dosis de carvedilol al observar la más leve evidencia de broncoespasmo durante el tratamiento.

**Embarazo y lactancia:** Categoría embarazo C no se dispone de experiencia clínica adecuada con carvedilol en mujeres gestantes. Los estudios en animales no proporcionan evidencia alguna de que carvedilol tenga efectos teratogénicos. Los betabloqueantes 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 posnatal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. El carvedilol puede ser usado durante el embarazo únicamente si se evaluara que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo fetal. En experimentos en animales, se ha observado que el carvedilol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna, por lo que no se recomienda su administración durante la lactancia.

**Uso pediátrico:** la seguridad y eficacia en menores de 18 años no ha sido establecida.

**Uso geriátrico:** no existe diferencia significativa en el efecto terapéutico o en la incidencia de efectos adversos entre los ancianos y los pacientes jóvenes.

**Psoriasis:** en los pacientes con historia reconocida de psoriasis la administración de betabloqueantes, puede agravar los síntomas de esta afección o inducir erupciones cutáneas semejantes. En estos casos deberá evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

**Portadores de lentes de contacto:** en caso de usar lentes de contacto debe recordarse la posibilidad de disminución de la secreción lacrimal.

**Habilidad para manejar u operar maquinarias:** deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, 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.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

**Antihipertensivos y drogas con acción hipotensora:** la administración conjunta con carvedilol puede potenciar el efecto hipotensor.

**Inhibidores del CYP 2D6:** la interacción de carvedilol con inhibidores del CYP 2D6 (como quinidina, fluoxetina, paroxetina, y propafenona) no ha sido estudiada, pero estas drogas podrían aumentar los niveles séricos del R(+) enantiómero del carvedilol.

**Agentes depletos de las catecolaminas:** la terapéutica simultánea con reserpina o inhibidores de la MAO puede originar la potenciación del efecto hipotensor y/o bradicardia severa.

**Clonidina:** el tratamiento combinado con carvedilol y clonidina debe suspenderse gradualmente retirando el carvedilol con varios días de antelación a clonidina.

**Digoxina:** carvedilol puede causar elevación clínicamente significativa de las concentraciones plasmáticas de la digoxina. Ambos enlentecen la conducción aurículo-ventricular. En consecuencia, se recomienda monitorear la concentración de digoxina durante el inicio, el ajuste de dosis y la discontinuación del tratamiento con carvedilol.

**Inductores e inhibidores del metabolismo hepático:** la rifampicina puede reducir los niveles séricos del carvedilol en aproximadamente 70 %. La cimetidina aumenta el ABC aproximadamente 30 % sin modificar la  $C_{máx}$  del carvedilol. Antagonistas cálcicos: se ha observado casos aislados de trastornos de la conducción cuando se administra conjuntamente carvedilol y diltiazem. Cuando se administran

conjuntamente carvedilol y agentes bloqueadores de los canales de calcio (del tipo verapamilo o diltiazem), se aconseja el monitoreo del ECG y de la presión arterial, dado que puede producirse un marcado descenso tensional, bradicardia u otros trastornos del ritmo cardíaco. Estos fármacos no deben administrarse por vía endovenosa durante el tratamiento con carvedilol ante el riesgo de depresión miocárdica.

**Insulina e hipoglucemiantes orales:** los  $\beta$ -bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina y los hipoglucemiantes orales. Los signos de hipoglucemia pueden quedar enmascarados, especialmente la taquicardia. En consecuencia, se recomienda monitorear la glucemia durante el tratamiento con carvedilol.

**Antiarrítmicos de clase I:** la coadministración con carvedilol puede inducir trastornos de la contractilidad, del automatismo y de la conducción (mecanismos simpáticos compensatorios).

**Anestésicos generales:** el carvedilol reduce los mecanismos cardiovasculares de compensación. Ante la necesidad de someterse a la anestesia no deberá interrumpirse abruptamente el tratamiento con carvedilol, y será preciso informar al médico sobre esta medicación.

**Fármacos que disminuyen la conducción aurículo ventricular:** en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva controlados con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA, el carvedilol debe ser utilizado con precaución ya que tanto estos fármacos como el carvedilol disminuyen la conducción AV.

#### REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos más frecuentes observados son los siguientes: **Cardiovasculares:** bradicardia, hipotensión, hipotensión postural, y raramente síncope; edema; bloqueo AV. Más raramente, extremidades frías, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud. **SNC:** vértigo, mareos, cefaleas. **Infrecuentemente:** estado de ánimo deprimido, trastornos del sueño, parestesias. **Gastrointestinales:** náuseas, vómitos, diarrea y dolor de estómago. Con escasa frecuencia: estreñimiento y vómitos. **Hematológicos:** trombocitopenia, alteraciones de las transaminasas séricas y leucopenia. **Metabólicos:** hiperglucemia, hipercolesterolemia, aumento de peso. Debido a las propiedades betabloqueantes, 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. **Otros:** fatiga, dolor de tórax, aumento de las infecciones del tracto respiratorio, alteraciones de la visión, disminución del lagrimeo e irritación ocular, insuficiencia renal. **Raros casos de:** disnea y asma, en pacientes predispuestos, impotencia sexual. **Infrecuentemente:** obstrucción nasal, sequedad de boca y trastornos de la micción y reacciones cutáneas. La frecuencia de los efectos adversos no es proporcional a la dosis con excepción del mareo, los trastornos de la visión y la bradicardia.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis puede sobrevenir: hipotensión severa, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, paro cardíaco. Pueden observarse asimismo problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos y convulsiones generalizadas. Además de los procedimientos generales se impone el monitoreo y la corrección de los parámetros vitales (en unidad de terapia intensiva si fuera necesario) En función de la sintomatología presente pueden administrarse los siguientes fármacos: atropina, glucagon,  $\alpha$  y  $\beta$ -simpaticomiméticos, diazepam o clonazepam.

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

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, TE (011) 4962-6666/2247
- Hospital de Niños Pedro de Elizalde, TE (011) 4300-2115
- Hospital A. Posadas, TE (011) 4654-6648/4658/7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones, TE 0-800-333-0160

#### PRESENTACIONES

- Carvedilol Biotenk 3,125 mg: envases conteniendo 14, 28, 210\*, 700\*, 1400\* comprimidos. \*Uso Hospitalario Exclusivo.
- Carvedilol Biotenk 6,25 mg: envases conteniendo 28, 210\*, 700\*, 1400\* comprimidos. \*Uso Hospitalario

Exclusivo.

- Carvedilol Biotenk 12,50 mg: envases conteniendo 28, 210\*, 700\*, 1400\* comprimidos. \*Uso Hospitalario Exclusivo.

- Carvedilol Biotenk 25 mg: envases conteniendo 28, 210\*, 700\*, 1400\* comprimidos. \*Uso Hospitalario Exclusivo.

- Carvedilol Biotenk 50 mg: envases conteniendo 28, 210\*, 700\*, 1400\* comprimidos. \*Uso Hospitalario Exclusivo.

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 15°C y 30°C en su envase original.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 59267

Biotenk S.A. Domicilio legal: Zuviria 5747, C.A.B.A.

Elaborado en: Cañada de Gómez 4060/66/70/74/76, C.A.B.A.

Director Técnico Silvia Balanian – Farmacéutica

Fecha de última revisión: Marzo 2022