

Si la vasodilatación periférica domina el perfil de la intoxicación, debería administrarse norefenina o noradrenalina, con una monitorización continua del estado circulatorio.

En caso de bradicardia fármaco-resistente debería iniciarse una terapia con marcapasos. En caso de broncospasmo, deberían administrarse beta-simpaticomiméticos (en forma de aerosol o -si estos fueran ineficaces, también por vía intravenosa) o aminofilina por vía intravenosa.

En presencia de convulsiones, se recomienda la inyección i.v. lenta de diazepam o donazepam.

**Nota:** en caso de intoxicación grave con síntomas de shock, el tratamiento con antídotos debe continuarse durante un período suficientemente largo de tiempo puesto que hay que esperar una prolongada vida media de eliminación y redistribución de carvedilol desde compartimentos más profundos. La duración del tratamiento con antídotos dependerá de la gravedad de la sobredosificación; por tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se estabilice.

#### Propiedades farmacológicas

##### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes bloqueantes alfa y beta; código ATC: C07A02.

Carvedilol es un agente beta-bloqueante vasodilatador no selectivo con propiedades antioxidantes. Ha podido demostrarse que la vasodilatación se consigue principalmente por mediación del túbulo selectivo de adrenoreceptores alfa 1.

Carvedilol reduce la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación y suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante beta-bloqueo. 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 estabilizadoras de la membrana.

Carvedilol es una mezcla racémica de 2 estereoisómeros. En modelos animales, ambos enantiómeros 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 levógiro de carvedilol.

Carvedilol es un potente antioxidante y un eliminador de 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.

Estudios clínicos han demostrado que el equilibrio entre la vasodilatación y el beta-bloqueo 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 agentes beta-bloqueantes puros. La frecuencia cardíaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionamiento renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías (que se observan frecuentemente con fármacos que poseen una actividad beta-bloqueante).

**En pacientes con una 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 hemodinámica y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Se mantiene una relación normal entre lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad (HDL/LDL).

##### Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad absoluta de carvedilol en humanos es del 25%. Los niveles séricos máximos se alcanzan 1 hora después de una dosis oral. Existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones séricas. La ingesta de alimentos no afecta ni a la biodisponibilidad ni a la concentración sérica máxima, si bien se prolonga el tiempo hasta alcanzar las máximas concentraciones séricas. Carvedilol es altamente lipófilo, aproximadamente un 98 - 99% se halla fijado a proteínas plasmáticas, el volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg y se halla aumentado en pacientes con insuficiencia cardíaca. El efecto de primer paso después de administración oral se eleva a alrededor de un 60-75%, en animales se ha demostrado la circulación enterohepática de la sustancia original.

Carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, siendo una de las principales reacciones la glucuronidación. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad beta-bloqueante. Basándose en datos de estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenil es aproximadamente 13 veces más potente que carvedilol en lo referente al beta-bloqueo. En comparación con carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora. En el ser humano, sus concentraciones son unas 10 veces más bajas que las de la sustancia original. Adicionalmente, dos de los metabolitos de hidroxi-carbazol del carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, que desplazan una potencia entre 30 y 80 veces mayor que carvedilol.

El promedio de la vida media de eliminación de carvedilol es de 6 a 10 horas. El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 590 ml/min. La vía biliar es la principal vía de eliminación, excretándose por las heces en forma de metabolitos.

##### Farmacocinética en grupos especiales

La farmacocinética de carvedilol se ve afectada por la edad; en comparación con los sujetos jóvenes, los pacientes de edad avanzada presentan unos niveles plasmáticos aproximadamente un 50% más elevados. En un estudio realizado en pacientes que presentaban una patología hepática crónica, la biodisponibilidad de carvedilol era 4 veces mayor y el nivel plasmático máximo 5 veces mayor que en sujetos sanos.

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal, se observó un aumento de las concentraciones de creatinina 20-30 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min), y tomando como base el área bajo la curva, se demostró el aclaramiento de las concentraciones plasmáticas de carvedilol de aproximadamente un 40-50% en comparación con pacientes hipertensos con funcionamiento renal normal. Sin embargo, se apreció una amplia variabilidad en los datos y un considerable solapamiento con valores normales.

##### Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios sobre carcinogenicidad realizados en ratas y ratones, que utilizaban dosis de hasta 75 mg/kg/día y 200 mg/kg/día, respectivamente, (de 38 a 100 veces1 la dosis humana máxima recomendada (DHMR)), carvedilol no tenía efecto carcinogénico.

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

La administración de carvedilol a ratas preñadas a dosis que eran tóxicas para las madres (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 veces1 la DHMR) ocasionó una disminución de la fertilidad (escaso apareamiento, menos cueros litos e implantes) y menor respuesta embrionaria. Dosis de ≥ 60 mg/kg (≥ 30 veces1 la DHMR) causaron retrasos en el crecimiento físico/desarrollo de las crías. Se observó embriotoxicidad (mayor número de fálculos post-implantación) pero no se detectaron malformaciones en ratas y conejos a unas dosis de 200 mg/kg y 75 mg/kg respectivamente (38 a 100 veces1 la DHMR).

1-Basado en una DHMR de 100 mg/día para "El tratamiento a largo plazo de la cardiopatía coronaria".

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el C.J.A.T, al tel.: 1722.

#### Conservación

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C protegido de la humedad.

#### Presentaciones

CARVEDILOL LAZAR 6,25 mg: envases conteniendo 10 comprimidos.

CARVEDILOL LAZAR 12,5 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

CARVEDILOL LAZAR 25 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



**LAZAR S.A.**  
Bv. Artigas 1158  
Tel.: 2708 8494  
MONTEVIDEO

# CARVEDILOL LAZAR



## Comprimidos

#### Composición

CARVEDILOL LAZAR 6,25 mg

Cada comprimido contiene Carvedilol..... 6,25 mg Excipientes c.s.

CARVEDILOL LAZAR 12,5 mg

Cada comprimido contiene Carvedilol.....12,5 mg Excipientes c.s.

CARVEDILOL LAZAR 25 mg

Cada comprimido contiene Carvedilol.....25 mg Excipientes c.s.

#### Indicaciones terapéuticas

##### Hipertensión esencial:

Carvedilol está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial. Puede utilizarse solo o en combinación con otros fármacos antihipertensivos, especialmente diuréticos del tipo de las tiazidas.

##### Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica:

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

##### Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática:

Carvedilol está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC) de moderada a grave, de origen isquémico o no isquémico en pacientes sometidos a tratamiento estándar con diuréticos, inhibidores de la ECA, digoxina y/o vasodilatadores.

#### Posología y forma de administración

##### Vía oral:

Los comprimidos se ingieren con una cantidad suficiente de líquido. No es necesario tomar la dosis con las comidas, aunque en pacientes con ICC, carvedilol debe tomarse con los alimentos para reducir la variabilidad de absorción y la incidencia de efectos ortostáticos.

##### Hipertensión esencial:

Se recomienda una dosis única diaria.

**Adultos:** la dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5 mg una vez al día durante los dos primeros días. A continuación, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a intervalos de al menos dos semanas hasta llegar a la dosis máxima recomendada de 50 mg que se administrará una vez al día o en dosis divididas (2 veces al día).

**Pacientes con edad avanzada:** la dosis recomendada para iniciar la terapia es de 12,5 mg una vez al día, lo cual ha proporcionado un control satisfactorio en algunos pacientes. Si la respuesta no fuese la adecuada, la dosis puede ser ajustada a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada.

##### Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica:

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

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

##### Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática:

La dosis debe ser determinada individualmente y el paciente debe ser vigilado muy de cerca por el médico durante el periodo de ajuste a dosis más elevadas.

Antes de iniciar el tratamiento con carvedilol, la posología de digitalglicos, diuréticos e inhibidores de la ECA (en caso de que se haya recurrido a ellos) debe establecerse previamente.

El tratamiento debe comenzarse con dosis bajas y se aumentará de forma escalonada. La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 3,125 mg dos veces al día durante 2 semanas. Si esta dosis es bien tolerada, puede aumentarse, en intervalos no inferiores a dos semanas, dando inicialmente 6,25 mg dos veces al día, siguiendo con 12,5 mg dos veces al día para alcanzar posteriormente una dosis de 25 mg dos veces al día. La dosis debe aumentarse hasta el máximo nivel tolerado por el paciente.

En pacientes con un peso corporal inferior a 85 kg, la dosis máxima recomendada es de 25 mg dos veces al día, siendo de 50 mg dos veces al día en pacientes con un peso corporal mayor de 85 kg.

Antes de cada aumento de dosis, el médico debería examinar al paciente, evaluando la aparición de síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de la vasodilatación. Un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca o la existencia de una retención de líquidos deberían ser tratados con mayores dosis de diuréticos, aunque ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir temporalmente su tratamiento.

Si el tratamiento con carvedilol fuera interrumpido durante más de dos semanas, la terapia debería reiniciarse con 3,125 mg dos veces al día, aumentando la dosis según las pautas posológicas antes mencionadas.

Inicialmente, los síntomas de vasodilatación pueden corregirse mediante una reducción en la dosis de diuréticos. Si los síntomas persisten, puede recurrirse a una reducción del inhibidor de la ECA (si es que se emplea), seguida de una reducción de la dosis de carvedilol si fuera necesario. En estas circunstancias, la dosis de carvedilol no debe incrementarse hasta que no se haya conseguido estabilizar los síntomas de un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o derivados de la vasodilatación.

No se han establecido la seguridad y eficacia de carvedilol en pacientes menores de 18 años.

#### Contraindicaciones

Carvedilol no debe administrarse a pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca descompensada de la clase IV según la New York Heart Association (NYHA) que precise uso de inotrópicos intravenosos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico en pacientes que estén recibiendo tratamiento oral o inhalado.

- Disfunción hepática clínicamente manifiesta.

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol no debe administrarse a pacientes con:

- Hipersensibilidad al fármaco.
- Asma.
- Bloqueo A-V de segundo y tercer grado.
- Bradicardia grave (< 50 latidos por minuto).
- Shock cardiogénico.
- Enfermedad sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Hipotensión grave (presión sistólica < 65 mmHg).

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva controlada con digitalglicos, diuréticos y/o un inhibidor de la ECA, carvedilol debe emplearse con cautela puesto que tanto los digitalglicos como el carvedilol entorpecen la conducción AV.

Dado que, hasta el momento, existen pocos 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 debería hacerse con especial precaución. Se recomienda seguir las instrucciones indicadas en este apartado.

- Debe procederse con precaución al administrar carvedilol a pacientes con diabetes mellitus, puesto que el medicamento puede enmascarar o atenuar los primeros indicios y síntomas de una hipoglucemia aguda. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes, el uso de

- carvedilol puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia cuando se inicia la terapia con carvedilol o se aumenta la dosis, debiéndose efectuar el correspondiente ajuste de la terapia hipoglucemiante.
- Se ha observado un descenso de la función renal en el tratamiento con carvedilol a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y presión arterial baja (PA sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con ICX en estos factores de riesgo, debe controlarse la función renal mientras se aumenta la dosis de carvedilol, suspendiéndose la administración del fármaco o reduciendo la dosis si se produce un empeoramiento de la función renal.
  - En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, la insuficiencia cardiaca 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 al alza 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.
  - Carvedilol solamente debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente broncopneumático y que no reciben tratamiento farmacológico oral o por inhalación en caso de que el beneficio potencial supere el riesgo potencial. En pacientes con turbulencia bronquial, puede producirse distensión al producirse aumento en las resistencias al flujo 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.

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante:

- El tratamiento con carvedilol no se debería interrumpir de forma súbita, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la retirada debería realizarse de forma gradual (1 - 2 semanas).
- Carvedilol debería usarse con precaución en pacientes con una vasculopatía periférica dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial.
- En pacientes que padecen trastornos circulatorios periféricos (enfermedad de Raynaud) puede producirse una exacerbación de los síntomas.
- Carvedilol, al igual que otros agentes con propiedades beta-bloqueantes, puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis.
- Debería procederse con cautela en pacientes que van a ser sometidos a cirugía general debido a la sinergia de los efectos inotrópicos negativos de hipotensos entre carvedilol y los anestésicos.
- Carvedilol puede inducir una bradicardia. Si la frecuencia de las pulsaciones cae por debajo de 55 latidos/min., es necesario reducir la dosis de carvedilol.
- Carvedilol debe administrarse con precaución a pacientes con un historial de graves reacciones de hipersensibilidad así como a pacientes sometidos a una terapia de desensibilización puesto que los beta-bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas.
- Los pacientes que presenten un historial de psoriasis asociada a una terapia con beta-bloqueantes solamente deberían tomar carvedilol después de sopesar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.
- En pacientes que reciben tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, tipo verapamilo o diltiazem, y otros fármacos antiarrítmicos, será necesaria una cuidadosa monitorización del ECG y de la presión arterial.
- Carvedilol debe ser utilizado con precaución en pacientes con hipertensión labil o secundaria, hasta que se disponga de una mayor experiencia clínica.
- En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco alfa-bloqueante antes de utilizar cualquier fármaco beta-bloqueante. Aunque carvedilol presenta actividades farmacológicas alfa y beta-bloqueantes, no hay experiencia sobre su uso en esta enfermedad. Por tanto, será necesario tener precaución al administrar carvedilol a pacientes en los que se sospecha la presencia de un feocromocitoma.
- Los fármacos con actividad beta-bloqueante no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina vasospástica de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa-bloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. Sin embargo, es preciso tener precaución al administrar carvedilol a pacientes con sospecha de angina vasospástica de Prinzmetal.
- Lentes de contacto: las personas que utilicen lentes de contacto deben ser advertidos de que se puede disminuir la secreción lacrimal.
- Uso en deportistas: este puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

**Antiarrítmicos:** Al administrar carvedilol y diltiazem, verapamilo y/o amiodarona conjuntamente por vía oral, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (siendo raras las veces en las que hubo un compromiso hemodinámico). Por lo tanto, y tal como ocurre con otros fármacos que presentan una actividad beta-bloqueante, es importante someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial al administrarle conjuntamente antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, debido al riesgo de trastorno de la conducción AV o al riesgo de insuficiencia cardiaca (efecto sinérgico). También se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización en el caso de administración conjunta de carvedilol y terapia con amiodarona vía oral o antiarrítmicos de clase I. Se han descrito casos de bradicardia, paro cardíaco y fibrilación ventricular justo después del inicio del tratamiento con el beta-bloqueante en pacientes que habían recibido amiodarona. Hay riesgo de fallo cardíaco en el caso de administración concomitante con antiarrítmicos de clase la o c por vía intravenosa. El tratamiento concomitante con reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inhibidores de la monoamina oxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B), puede producir un descenso adicional de la frecuencia cardiaca e hipotensión. Se recomienda vigilar los signos vitales.

**Dihidropiridinas:** La administración de dihidropiridinas y carvedilol se debe realizar bajo estrecha supervisión médica puesto que se han descrito casos de fallo cardíaco e hipotensión grave.

**Nitritos:** Los efectos hipotensores aumentan.

**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 cardiaca. Se ha observado un efecto significativamente más prolongado en pacientes masculinos que en pacientes femeninas. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento de los niveles de digoxina cuando se inicia, se modifica la dosis o se interrumpe el tratamiento con carvedilol. Carvedilol tiene efecto sobre la absorción y la liberación de digoxina.

**Otros medicamentos antihipertensivos:** Carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados conjuntamente que tengan una acción antihipertensiva (por ejemplo, antagonistas de los receptores alfa 1) o ocasionen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos tales como barbitúricos, fenotazinas, antidepresivos tricíclicos, o agentes vasodilatadores y alcohol.

**Clozapina:** Se han observado incrementos modestos en las concentraciones plasmáticas medias de clozapina tras iniciar el tratamiento con carvedilol en 21 pacientes con trastorno mental con rechazo vascular crónico. En aproximadamente el 30% de los pacientes la dosis de clozapina tuvo que ser reducida con el fin de mantenerla dentro de intervalos terapéuticos, mientras que en el resto no fue necesario ningún ajuste. La dosis de clozapina se redujo un 20% de media en estos pacientes. Debido a la amplia variabilidad interindividual en los ajustes de dosis requeridos, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones de clozapina tras el inicio del tratamiento con carvedilol y ajustar la dosis de clozapina de forma apropiada.

**Antidiabéticos, incluyendo insulina:** Pueden verse potenciados los efectos hipoglucémicos de la insulina o de los antihipertensivos orales. Los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados. Por lo tanto, es necesario un control regular de los niveles de glucosa en sangre en los pacientes diabéticos.

**Clonidina:** La administración concomitante de clonidina con medicamentos con propiedades beta-bloqueantes, puede aumentar la presión sanguínea y disminuir el ritmo cardíaco. Cuando se va a suspender un 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.

**Anestésicos por vía inhalatoria:** Debido al efecto sinérgico, inotrópico negativo e hipotensor entre carvedilol y ciertos anestésicos, se aconseja prestar atención a estos fenómenos durante la anestesia.

**AINES, estrogénos y corticosteroides:** El efecto antihipertensivo de carvedilol disminuye debido a la retención de agua y de sodio.

**Medicamentos inductores e inhibidores de las enzimas de citocromo P450:** Durante el tratamiento concomitante con carvedilol, hay que vigilar con especial cuidado a aquellos pacientes que reciben inductores (por ejemplo, ritronapra o barbitúricos) o inhibidores (por ejemplo, cimetidina, ketoconazol, fluoetina, haloperidol, verapamilo, etnorrionalina), de las enzimas del citocromo P450, puesto que los primeros pueden disminuir los niveles séricos de carvedilol y los inhibidores de las enzimas aumentarlos. La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de carvedilol alrededor de un 70%. La cimetidina aumentó el AUC alrededor de un 30%, pero

no causó ningún cambio en la C<sub>max</sub>. Se debe tener precaución en aquellos pacientes que reciben inductores de oxidasa de función mixta por ejemplo, ritronapra, ya que pueden reducirse los niveles séricos de carvedilol, o inhibidores de oxidasa de función mixta por ejemplo, cimetidina, ya que los niveles séricos pueden aumentarse. Sin embargo, en base al efecto relativamente pequeño de la cimetidina sobre los niveles de carvedilol, la probabilidad de cualquier interacción farmacológica importante es mínima.

**Simpatomiméticos con efectos alfa-miméticos y beta-miméticos:** Riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.

**Ergotamina:** Aumento de la vasoconstricción.

**Bloqueantes neuromusculares:** Aumento del bloqueo neuromuscular.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de experiencia clínica adecuada con carvedilol en mujeres gestantes. Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que carvedilol tenga efectos teratogénicos. Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria. Lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, pueden producirse efectos adversos en el feto y neonato (especialmente hipoglucemia y bradicardia). En el período postnatal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. Carvedilol debería emplearse durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados compensen ampliamente los riesgos potenciales. Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, estudios llevados a cabo en ratas en período de amamantar a sus crías demostraron que carvedilol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de carvedilol.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Diferentes reacciones individuales pueden dificultar la capacidad de concentración (p.ej., la capacidad del paciente para conducir o para manipular máquinas). Esto sucede especialmente cuando se comienza o cambia el tratamiento y cuando se toma conjuntamente con alcohol.

#### Reacciones adversas

(a) Resumen del perfil de seguridad

La frecuencia de reacciones adversas no es dependiente de la dosis, excepto mareo, vómito anormal y bradicardia.

(b) Lista tabulada de reacciones adversas

El riesgo de la mayoría de las reacciones adversas es similar en todas las indicaciones.

Las exposiciones se describen en la subsección (c).

Las categorías de frecuencias son las siguientes:

Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100, <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); Raras (≥1/10.000, <1/1.000); Muy raras (<1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: bronquitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia. Raras: trombocitopenia. Muy raras: leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: hipersensibilidad (reacción alérgica).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: aumento de peso, hipercolesterolemia, empeoramiento del control de la glucosa sanguínea (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes preexistente.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, estado de ánimo deprimido, Poco frecuentes: trastorno del sueño, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareo, cefalea. Frecuente: presíncope, síncope. Poco frecuente: parestesia.

Trastornos oculares

Frecuentes: trastornos visuales, lagrimeo disminuido (ojo seco), irritación ocular.

Trastornos cardíacos

Muy frecuentes: insuficiencia cardiaca. Frecuentes: bradicardia, hipovolemia, sobrecarga de líquido. Poco frecuentes: bloqueo auriculoventricular, angina de pecho.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipotensión. Frecuentes: hipotensión ortostática, alteraciones de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de la claudicación intermitente y fenómeno de Raynaud).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea, edema pulmonar, asma en pacientes predisuestos, Raras: congestión nasal.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal. Poco frecuentes: estreñimiento. Raras: boca seca.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: ictericia, trastornos de la función hepática, casos de insuficiencia de la función hepática, aumento de las enzimas de la función hepática (ALP, aspartato aminotransferasa (AST) y gamma glutamiltransferasa (GGT) aumentadas).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, lesiones psoriásicas y lesiones cutáneas tipo lquén plano).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor en las extremidades.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o alteración de la función renal subyacente. Rara: trastornos de la micción.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia (fatiga). Frecuentes: dolor, edema.

(c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mareo, síncope, cefalea y astenia son generalmente leves y es más probable que se produzcan al inicio del tratamiento.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, puede producirse un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y la retención de líquidos durante el ajuste de la dosis de Carvedilol.

La insuficiencia cardiaca es una reacción adversa notificada frecuentemente, tanto en pacientes tratados con placebo como en pacientes tratados con carvedilol (14,5% y 15,4% respectivamente, en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto agudo de miocardio).

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal con la terapia con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con presión arterial baja, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente.

Como efecto de clase, los beta-bloqueantes pueden precipitar la manifestación de una diabetes latente, que se agrava una diabetes manifiesta y que se inicia la contra regulación de glucosa en sangre.

Carvedilol puede provocar incontinencia urinaria en las mujeres que se resuelve al cesar el tratamiento.

#### Sobredosis

En caso de una sobredosis pueden producirse hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden surgir problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, alteraciones de la conciencia y convulsiones generalizadas. Además de los procedimientos generales, se impone la monitorización y corrección de los parámetros vitales - si fuera necesario en condiciones de cuidados intensivos.

Puede recurrirse a las siguientes terapias de apoyo:

Atropina: 0,5 - 2,0 mg i.v. (en caso de una bradicardia excesiva).

Glucagón: inicialmente de 1 a 10 mg i.v., luego entre 2 y 5 mg/h en régimen de infusión prolongada (para proporcionar apoyo a la función cardiovascular).

Sympatcolimínos en función del peso corporal y del efecto deseado: dobutamina, isoprenalina, orciprenalina o adrenalina.