

Carvipaw

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

Comprimidos
<p>Industria Argentina</p> <p>Venta bajo receta</p>

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Carvipaw/Carvedilol 3,125mg:

Carvedilol 3,125mg

Excipientes: Crespovidona; Lactosa monohidrato; Oxido de hierro rojo; Oxido de hierro amarillo; Povidona; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio.

Carvipaw/Carvedilol 6,25mg:

Carvedilol 6,25mg

Excipientes: Crespovidona; Lactosa monohidrato; Oxido de hierro rojo; Oxido de hierro amarillo; Povidona; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio.

Carvipaw/Carvedilol 12,5mg:

Carvedilol 12,5mg

Excipientes: Crespovidona; Lactosa monohidrato; Povidona; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio.

Carvipaw/Carvedilol 25mg:

Carvedilol 25mg

Excipientes: Crespovidona; Lactosa monohidrato; Povidona; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio

Carvipaw/Carvedilol 50mg:

Carvedilol 50mg

Excipientes: Crespovidona; Lactosa monohidrato; Povidona; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo. Antianginoso. Agente bloqueante de los receptores α y β adrenérgicos.

INDICACIONES

Hipertensión:

CARVIPAW está indicado para el tratamiento de la hipertensión

esencial. Puede administrarse solo o combinado con otros agentes antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos.

Insuficiencia cardíaca:

CARVIPAW está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a severa de origen isquémico o miocardiopático, generalmente asociado al tratamiento con diuréticos, inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) y digitálicos, a fin de aumentar la supervivencia y reducir el riesgo de hospitalización.

Disfunción ventricular izquierda luego de un infarto de miocardio:

CARVIPAW está indicado para reducir la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables que han sobrevivido a la fase aguda de un infarto de miocardio y poseen una fracción de eyección ventricular izquierda ≤40% (con o sin insuficiencia cardíaca sintomática).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

El Carvedilol es un agente bloqueante de los receptores α y β adrenérgicos. Se presenta como una mezcla racémica, en la que el enantiómero S (-) posee actividad β bloqueante no selectiva y ambos enantiómeros S (-) y R (+) presentan igual actividad bloqueante α1 adrenérgica. No presenta actividad simpaticomimética intrínseca.

Estudios clínicos controlados con placebo han demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II – IV que reciben diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y digitálicos, una reducción significativa de la presión sanguínea sistémica, de la presión de la arteria pulmonar, presión capilar pulmonar, y del ritmo cardíaco. Los efectos iniciales sobre el gasto cardíaco, índice de volumen sistólico y resistencia vascular periférica fueron pequeños y variables.

Estos estudios midieron nuevamente los efectos hemodinámicos a las 12-14 semanas, observando una reducción significativa de la presión sanguínea sistémica, la presión de la arteria pulmonar, de la aurícula derecha, resistencia vascular periférica y ritmo cardíaco; mientras que el índice de volumen sistólico se incrementó.

Estudios en animales y humanos han comprobado la actividad β y α 1 bloqueante que se manifiestan:

Actividad β bloqueante: reducción del gasto cardíaco en sujetos normales, reducción de la taquicardia inducida por el ejercicio o por el isoproterenol, reducción de la taquicardia ortostática re-

fleja. Por lo general se observa el efecto β bloqueante a la hora posterior a la administración de la droga.

Actividad α 1 bloqueante: atenuación del efecto presor de la fenilefrina, vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica. Estos efectos contribuyen a la reducción de la presión arterial periférica, y por lo general, se ven dentro de los 30 minutos de la administración.

Debido a la actividad bloqueante de los receptores α1, la presión arterial disminuye más en posición de pie que en posición supina, por lo que puede producirse hipotensión postural. En pacientes hipertensos con función renal normal, el Carvedilol disminuyó la resistencia vascular renal, sin que ocurrieran cambios en la tasa de filtrado glomerular ni en el flujo plasmático renal. Los cambios en la excreción de sodio, potasio, ácido úrico y fósforo en los pacientes hipertensos con función renal normal, fueron similares después de la administración de Carvedilol y de placebo.

El Carvedilol tiene poco efecto sobre las catecolaminas plasmáticas, la aldosterona y los niveles de electrolitos; pero reduce significativamente la actividad plasmática de la renina cuando se lo administra durante un mínimo de 4 semanas. También aumenta los niveles del péptido natriurético auricular.

FARMACOCINETICA

Absorción:

El Carvedilol se absorbe rápidamente luego de su administración por vía oral, y presenta una biodisponibilidad absoluta del 25 al 35%, debido a su extenso metabolismo de primer paso. Su vida media aparente de eliminación es de 7 a 10 horas. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas son proporcionales a la dosis oral administrada.

La biodisponibilidad no se modifica cuando se administra conjuntamente con alimentos, aunque la tasa de absorción es más lenta. Administrando el Carvedilol junto con las comidas, se minimiza el riesgo de producir hipotensión ortostática.

Estos estudios midieron nuevamente los efectos hemodinámicos a las 12-14 semanas, observando una reducción significativa de la presión sanguínea sistémica, la presión de la arteria pulmonar, de la aurícula derecha, resistencia vascular periférica y ritmo cardíaco; mientras que el índice de volumen sistólico se incrementó.

Estudios en animales y humanos han comprobado la actividad β y α 1 bloqueante que se manifiestan:

Actividad β bloqueante: reducción del gasto cardíaco en sujetos normales, reducción de la taquicardia inducida por el ejercicio o por el isoproterenol, reducción de la taquicardia ortostática re-

El Carvedilol es extensamente metabolizado luego de una dosis oral. Los metabolitos se generan por oxidación del anillo aromático y glucuronidación. Luego son además metabolizados por conjugación vía glucuronidación y sulfatación. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico produce 3 metabolitos activos con actividad bloqueante del receptor β. Basado en estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenil es aproximadamente 13 veces más potente que el Carvedilol para bloquear los receptores β. Comparados con el Carvedilol, los 3 metabolitos activos poseen una débil actividad vasodilatadora, y sus concentraciones plasmáticas son alrededor de la décima parte de la observada con Carvedilol, aparentando tener una farmacocinética similar a éste.

El metabolismo de primer paso es estereoselectivo, siendo los niveles de R (+) Carvedilol aproximadamente 2 a 3 veces mayores que los del S (-) luego de su administración oral en sujetos sanos. La vida media de eliminación para R (+) Carvedilol es entre 5 y 9 horas y de 7 a 10 horas para el enantiómero S (-). El Carvedilol esta sujeto a los efectos de polimorfismo genético en los metabolizadores pobres de la debrisoquina (un marcador del citocromo P450 2D6) en los que las concentraciones plasmáticas de ambos enantiómeros se ven aumentadas. La farmacocinética del Carvedilol no es diferente en los metabolizadores pobres de la S-mefenitoina (pacientes con deficiencia de citocromo P4502C19)

Excreción:
Los metabolitos del Carvedilol se excretan principalmente por vía biliar a las heces. Menos del 2% de la dosis oral administrada se elimina sin cambios por la orina.

El Carvedilol no es eliminado por hemodiálisis en forma significativa.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia cardíaca: en estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas de ambos enantiómeros aumentan proporcionalmente en un rango de dosis de 6,25 a 50mg. Comparados con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan un aumento en los valores medios del ABC y C_{max}. La vida media de eliminación es similar a la de los individuos sanos.

Ancianos: los niveles plasmáticos medios son 50% superiores a los que presentan los adultos jóvenes.

Insuficiencia hepática: pacientes con insuficiencia hepática severa, han presentado niveles plasmáticos de Carvedilol 4 a 7

56 cm

veces superiores a los que presentan individuos sanos. El Carvedilol esta contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal: aunque el Carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, pacientes hipertensos con deterioro renal moderado a severo presentan concentraciones plasmáticas 40-50% y C_{max} entre 12-16% más elevadas que pacientes hipertensos con función renal normal, mientras que el ABC no se modifica.

Por su alto grado de unión a proteínas plasmáticas, no parece ser eliminado por hemodiálisis en forma significativa.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

CARVIPAW debe administrarse con alimentos, para disminuir la velocidad de absorción y de esta manera reducir la incidencia de efectos ortostáticos.

Hipertensión arterial:

La dosis debe ser individualizada.

Dosis inicial: 6,25mg/ 2 veces al día. Si esta dosis es tolerada, utilizando como guía la presión sistólica tomada de pie alrededor de 1 hora después de la administración, la dosis debe mantenerse durante 7 a 14 días, y luego puede aumentarse a 12,5mg 2 veces al día si es necesario y si es tolerado. Esta dosis también deberá mantenerse durante 7 a 14 días y luego puede ajustarse hasta 25mg/ 2 veces al día, si es necesario y si es tolerado. En todos los casos, utilizar la presión sistólica tomada de pie alrededor de 1 hora después de la administración como guía de tolerancia.

Dosis máxima: 50mg/día.

El efecto antihipertensivo completo se produce entre los 7 y los 14 días.

Si se administra Carvedilol conjuntamente con un diurético, puede esperarse la aparición de efectos aditivos y la potenciación de los efectos ortostáticos.

Insuficiencia cardíaca:

La dosis debe ser individualizada y monitoreada estrechamente por el médico durante el ajuste ascendente de dosis.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda minimizar la retención de líquidos.

Dosis inicial: 3,125mg/ 2 veces al día durante 14 días. Si esta dosis es bien tolerada puede aumentarse a 6,25-12,5-25mg 2 veces al día si es necesario, en sucesivos intervalos de al menos 14 días.

Se han administrado dosis máximas de 50mg 2 veces al día a pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada, con un

peso corporal mayor a 85 Kg.

Se debe mantener al paciente con dosis bajas, si las dosis más altas no son toleradas.

Debe advertirse a los pacientes que el inicio del tratamiento, y en menor medida, los incrementos de dosis, pueden asociarse con síntomas temporarios de mareos (y raramente síncope), dentro de la primera hora posterior a la administración. Los pacientes deberán abstenerse de conducir vehículos o realizar actividades riesgosas durante ese período.

Los síntomas de vasodilatación no requieren tratamiento, pero es conveniente hacer un intervalo entre la administración de CARVIPAW y del inhibidor de la ECA, o reducir temporalmente la dosis del inhibidor de la ECA.

La dosis de CARVIPAW no deberá incrementarse hasta que los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la vasodilatación se hayan estabilizado.

La retención de líquidos (con o sin agravamiento transitorio de los síntomas de insuficiencia cardíaca) debe ser tratada incrementando la dosis de diuréticos.

La dosis de CARVIPAW deberá reducirse si el paciente presenta bradicardia (frecuencia cardíaca < 55 latidos/minuto).

Los episodios de mareos o retención de líquidos durante el inicio del tratamiento con CARVIPAW, generalmente pueden controlarse sin discontinuar el tratamiento, y no impiden que el posterior ajuste de dosis sea satisfactorio y que la respuesta sea favorable.

Disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio:

La dosis debe ser individualizada y monitoreada estrechamente por el médico durante el ajuste de dosis.

El tratamiento puede iniciarse tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes ambulatorios una vez que estén hemodinámicamente estables y la retención de líquidos se haya minimizado.

Dosis inicial: 6,25mg / 2 veces al día. Se debe incrementar luego de 3 a 10 días de acuerdo a la tolerancia del paciente, a 12,5mg/ 2 veces al día; y luego nuevamente a 25mg/ 2 veces al día. Puede utilizarse una dosis menor (3,125mg 2 veces al día) y/o la velocidad de titulación de la dosis puede disminuirse si esta clínicamente indicado (por ej; baja presión arterial, baja frecuencia cardíaca, retención de líquidos).

Deberá mantenerse a los pacientes con dosis bajas, si dosis más elevadas no son toleradas.

El régimen de dosificación recomendado no debe alterarse en pacientes que recibieron tratamiento con β- bloqueantes orales

o IV durante la fase aguda del infarto de miocardio.

CONTRAINDICACIONES

– Hipersensibilidad al Carvedilol o a algún otro componente de la fórmula.

– Asma bronquial o condiciones broncoespasmódicas relacionadas. (Se informaron casos de muerte luego de una única dosis de Carvedilol en pacientes asmáticos).

– Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado

– Enfermedad del nódulo sinusal.

– Bradicardia severa (a menos que posean un marcapasos permanente).

– Pacientes con shock cardiogénico o con insuficiencia cardíaca descompensada y/o que requieran el uso de inotrópicos por vía IV. Se deberá discontinuar gradualmente la terapia IV antes de comenzar el tratamiento con Carvedilol.

– Pacientes con insuficiencia hepática severa.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Suspensión del tratamiento:

Se debe advertir a los pacientes con enfermedad coronaria tratados con Carvedilol el riesgo de la discontinuación abrupta del tratamiento.

Se han reportado exacerbación severa de la angina de pecho, infarto de miocardio y arritmias ventriculares en pacientes que interrumpieron abruptamente el tratamiento con β-bloqueantes; las dos últimas pueden ocurrir con o sin exacerbación previa de la angina.

Como con otros β-bloqueantes, cuando se planifica la discontinuación del tratamiento con Carvedilol, los pacientes deben ser cuidadosamente observados y advertidos de limitar la actividad física al mínimo. La discontinuación deberá realizarse en lo posible en el transcurso de 1 a 2 semanas. Si la angina se agrava, o se desarrolla insuficiencia coronaria aguda, se recomienda re-tomar el tratamiento con Carvedilol, al menos temporalmente. Dado que la enfermedad arterial es común y puede no advertirse, es posible que sea prudente no discontinuar abruptamente el tratamiento con Carvedilol, incluso en los pacientes tratados solo por hipertensión o insuficiencia cardíaca.

Bradicardia:

Estudios clínicos reportaron bradicardia en el 2% de los pacientes hipertensos, 9% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, y 6,5% de los pacientes con infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda. Si las pulsaciones caen por debajo de los 55 latidos/ minuto, la dosis de Carvedilol debe reducirse.

Hipotensión:

Estudios clínicos sobre insuficiencia cardíaca leve, moderada y severa evidenciaron hipotensión e hipotensión postural, especialmente durante los primeros 30 días de tratamiento.

El tratamiento con Carvedilol debe iniciarse con bajas dosis administradas junto con alimentos y con incrementos graduales a fin de disminuir la probabilidad de aparición de síncope o hipotensión excesiva. Durante el inicio de la terapia, el paciente debe ser advertido respecto a evitar conducir vehículos o realizar tareas peligrosas. (Ver Posología y Modo de administración).

Insuficiencia cardíaca/ retención de líquidos:

Durante el ajuste en la dosificación de Carvedilol, puede empeorar la insuficiencia cardíaca o la retención de líquidos. Si ello ocurre, debe aumentarse la dosis de diuréticos y suspender el incremento de la dosis de Carvedilol hasta tanto se recupere la estabilidad clínica. Ocasionalmente es necesario disminuir la dosis de Carvedilol o discontinuarlo temporalmente. (Ver Posología y Modo de administración).

Estos episodios no impiden el éxito posterior al ajuste de dosis o de una respuesta favorable.

Broncoespasmo no alérgico:

En general, pacientes con broncoespasmo (por ej. enfisema o bronquitis crónica) no deben recibir β- bloqueantes. No obstante, el Carvedilol puede utilizarse con precaución en aquellos pacientes que no responden o no toleran otros agentes antihipertensivos, y no necesitan medicación oral o inhalatoria para su tratamiento.

Si se utiliza Carvedilol, lo prudente es administrar la menor dosis eficaz a fin de minimizar la inhibición de los β-agonistas endógenos o exógenos. Se deberá cumplir estrictamente las recomendaciones respecto a la posología, y reducir la dosis si se observa broncoespasmo durante el ajuste ascendente de la misma.

Control glucémico en pacientes con diabetes tipo II:

En general, los β-bloqueantes pueden enmascarar algunos síntomas de hipoglucemia, particularmente la taquicardia. Los β-bloqueantes no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por la insulina y demorar la recuperación de los niveles séricos de glucosa. Se debe advertir de estos efectos a los pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o pacientes que reciben tratamiento con insulina o agentes hipoglucemiantes.

En pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, existe un riesgo de empeoramiento de la hiperglucemia, que responde a un ajuste en el tratamiento hipoglucemiante. Se recomienda moni-

torear los niveles de glucosa en sangre durante el inicio, ajuste de dosis y discontinuación del tratamiento.

No se han realizado estudios clínicos diseñados para evaluar los efectos del Carvedilol sobre los niveles de glucemia en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca.

En un estudio diseñado para examinar los efectos del Carvedilol sobre la glucemia en una población con hipertensión leve/moderada y diabetes tipo II bien controlada, el Carvedilol no tuvo ningún efecto sobre los valores de glucemia, basándose en el dosaje de HbA1c.

Enfermedad vascular periférica:

Los β-bloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica, por lo que se recomienda su uso cauteloso.

Deterioro de la función renal:

La utilización del Carvedilol para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca raramente ha producido deterioro de la función renal. Los pacientes en riesgo son los que presentan baja presión arterial (presión sistólica < 100mmHg), enfermedad isquémica cardíaca y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. La función renal retorna al estado inicial al suspender el tratamiento.

Se recomienda supervisar a los pacientes de riesgo durante el ajuste ascendente de dosis. Asimismo, se recomienda discontinuar o reducir la dosis de Carvedilol si se produce alteración de la función renal.

Cirugía mayor:

La terapia β-bloqueante administrada en forma crónica, no deberá interrumpirse antes de una cirugía mayor, sin embargo debe tenerse en cuenta que la disminución de la capacidad de respuesta cardíaca a estímulos adrenérgicos reflejos, puede incrementar los riesgos de la anestesia general y procedimientos quirúrgicos.

Tirotoxicosis:

El bloqueo β-adrenérgico puede enmascarar signos clínicos de hipertiroidismo, como la taquicardia. La suspensión abrupta del tratamiento con β-bloqueantes puede ser seguida de una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o precipitar un ataque tiroideo.

Fecrocromocitoma:

En pacientes con fecrocromocitoma, se debería administrar un α-bloqueante previo al comienzo de la terapia con β-bloqueantes. Si bien el Carvedilol posee actividad α y β bloqueante no hay experiencia de uso en esta afección, por lo que se deberá ser muy cauteloso en pacientes en quienes se sospecha que pade-

cen esta patología.

Angina de Prinzmetal:

Los β-bloqueantes no selectivos pueden provocar dolores de pecho en pacientes con angina de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con Carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad α-bloqueante podría prevenir dichos síntomas. Se recomienda precaución al administrar Carvedilol en estos pacientes.

Riesgo de reacciones anafilácticas:

Cuando se administra β-bloqueantes a pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas graves a varios alérgenos, pueden ser mas reactivos a la exposición repetida, ya sea accidental, diagnóstica o terapéutica. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizadas para tratar una reacción alérgica.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS):

Se ha observado durante cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con α1- bloqueantes, por lo que es posible que sea necesario modificar la técnica quirúrgica. No parece beneficioso la interrupción del tratamiento antes de la cirugía de cataratas.

Psoriasis:

Los pacientes que sufren de psoriasis o tienen antecedentes familiares de psoriasis no deben recibir β-bloqueantes, sin haber evaluado en forma exhaustiva la relación riesgo/beneficio.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias: Deberá advertirse a los pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o requieran completa alerta mental, que el Carvedilol puede influir sobre su capacidad de reacción, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el aumento de la dosificación (ver Precauciones y advertencias- Posología y modo de administración).

Embarazo:

Estudios en animales no han revelado evidencias de efectos teratogénicos.

Categoría C. No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. El Carvedilol puede ser utilizado durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Estudios en animales han demostrado que el Carvedilol y/o sus metabolitos (al igual que otros β-bloqueantes) atraviesan la barrera placentaria y se excretan por la leche materna.

Debido a la posibilidad de efectos adversos graves a causa de los β-bloqueantes en lactantes, especialmente bradicardia, se debe

tomar una decisión respecto a la interrupción de la lactancia o del tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de este último para la madre.

Uso en pediatría:

La seguridad y eficacia del Carvedilol en menores de 18 años no ha sido establecida.

Uso en ancianos:

A excepción de mareos en pacientes hipertensos (incidencia de 8,8% en pacientes ancianos y 6% en pacientes más jóvenes), en estudios clínicos no se observaron diferencias generales en cuanto a seguridad y eficacia entre pacientes ancianos y jóvenes. Sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad en personas mayores.

Ciclosporina:

El tratamiento simultáneo de Carvedilol con ciclosporina puede elevar las concentraciones plasmáticas de esta última. El paciente debe ser controlado, y puede requerirse un ajuste de la posología de la ciclosporina.

Uso en insuficiencia hepática:

Pacientes con insuficiencia hepática severa (cirrosis) presentan concentraciones plasmáticas de Carvedilol 4 a 7 veces mayores en comparación con sujetos sanos.

El Carvedilol esta contraindicado en pacientes con daño hepático severo (Ver Contraindicaciones).

Uso en insuficiencia renal:

Si bien el Carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, se han reportado incrementos en las concentraciones plasmáticas en pacientes con deterioro renal. Sobre la base de los datos promedio de ABC, se observaron concentraciones plasmáticas 40-50% mayores en pacientes hipertensos con deterioro renal moderado a grave, en comparación con el grupo control de pacientes hipertensos con función renal normal. No obstante, los rangos de los valores de ABC resultaron similares para ambos grupos. Los cambios en los niveles plasmáticos pico promedio fueron menos acentuados, 12-26% mayores en pacientes con deterioro renal.

Inductores e inhibidores del metabolismo hepático:

La rifampicina redujo las concentraciones plasmáticas de Carvedilol en aproximadamente 70%. La cimetidina aumento el ABC en aproximadamente 30%, pero no provoco cambios en la C_{max}.

Amiodarona:

La amiodarona y su metabolito, la desetilamiodarona, inhibidores de la CYP2C9 y glicoproteína P, incrementan al menos al doble las concentraciones del S(-)Carvedilol.

La administración concomitante de amiodarona u otro inhibidor de la CYP2C9, como fluconazol, junto con Carvedilol puede incrementar las propiedades β-bloqueantes del mismo, resultando en una reducción de la frecuencia o conducción cardíaca. Los pacientes deben ser controlados para detectar signos de bradicardia o bloqueo cardíaco, particularmente cuando uno de estos agentes es agregado a la medicación preexistente.

Bloqueantes de los canales de calcio:

Se han reportado casos de trastornos de la conducción (raramente con compromiso hemodinámico) al administrar Carvedilol conjuntamente con diltiazem. Al igual que otros

α-bloqueante.

Agentes hipotensores:

Pacientes tratados con agentes β-bloqueantes en combinación con drogas que producen depleción de catecolaminas (por ej: reserpina, IMAOs) deben ser estrechamente controlados para detectar posibles signos de hipertensión y/o bradicardia grave.

La administración concomitante de clonidina con β-bloqueantes puede potenciar los efectos hipotensores y de reducción de la frecuencia cardíaca. Al finalizar alguno de los tratamientos, el β-bloqueante debe discontinuarse en primer lugar. La clonidina puede discontinuarse varios días después, disminuyendo gradualmente la dosis.

Ciclosporina:

El tratamiento simultáneo de Carvedilol con ciclosporina puede elevar las concentraciones plasmáticas de esta última. El paciente debe ser controlado, y puede requerirse un ajuste de la posología de la ciclosporina.

Glucósidos digitálicos:

Tanto los glucósidos digitálicos como los β-bloqueantes enlentecen la conducción auriculoventricular y disminuyen la frecuencia cardíaca. Su uso concomitante puede incrementar el riesgo de bradicardia. Las concentraciones de digoxina aumentan alrededor del 15% cuando se administra con Carvedilol. Por ello, se recomienda incrementar el monitoreo de las concentraciones de digoxina al iniciar, ajustar o discontinuar el tratamiento con Carvedilol.

Inductores e inhibidores del metabolismo hepático:

La rifampicina redujo las concentraciones plasmáticas de Carvedilol en aproximadamente 70%. La cimetidina aumento el ABC en aproximadamente 30%, pero no provoco cambios en la C_{max}.

Amiodarona:

La amiodarona y su metabolito, la desetilamiodarona, inhibidores de la CYP2C9 y glicoproteína P, incrementan al menos al doble las concentraciones del S(-)Carvedilol.

La administración concomitante de amiodarona u otro inhibidor de la CYP2C9, como fluconazol, junto con Carvedilol puede incrementar las propiedades β-bloqueantes del mismo, resultando en una reducción de la frecuencia o conducción cardíaca. Los pacientes deben ser controlados para detectar signos de bradicardia o bloqueo cardíaco, particularmente cuando uno de estos agentes es agregado a la medicación preexistente.

Bloqueantes de los canales de calcio:

Se han reportado casos de trastornos de la conducción (raramente con compromiso hemodinámico) al administrar Carvedilol conjuntamente con diltiazem. Al igual que otros

β-bloqueantes, si el Carvedilol se administra con bloqueantes de los canales de calcio como verapamilo o diltiazem, se recomienda controlar el ECG y la presión arterial.

Insulina o hipoglucemiantes orales:

Los β-bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Se recomienda controlar los niveles de glucemia en estos pacientes.

Anestesia:

Si se requiere proseguir el tratamiento con Carvedilol durante el periodo perioperatorio es necesario extremar la prudencia cuando se utilizan anestésicos que deprimen la función cardíaca , como por ejemplo el éter, ciclopropano, y tricloroetileno.(ver Precauciones y advertencias- Sobredosificación).

REACCIONES ADVERSAS

Incidencia en Estudios Clínicos Controlados:

La seguridad del Carvedilol ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia cardíaca (leve, moderada y severa), en pacientes con disfunción ventricular izquierda posterior a un infarto de miocardio y en pacientes hipertensos.

Insuficiencia cardíaca:

Incidencia >3% en pacientes tratados con Carvedilol independientemente de la evaluación de causalidad.

Generales: astenia, fatiga, aumento en los niveles de digoxina, edema.

Sistema cardiovascular: bradicardia, hipotensión, síncope, angina de pecho.

Sistema nervioso central: mareos, cefalea.

Aparato digestivo: diarrea, náuseas, vómitos.

Metabolismo: hiperglucemia, incremento del peso, incremento del nitrógeno ureico en sangre, incremento del nitrógeno no proteico en sangre, hipercolesterolemia.

Sistema musculoesquelético: artralgia.

Aparato respiratorio: tos, estertor.

Órganos de los sentidos: visión anormal

Incidencia >1 - <3% en pacientes tratados con Carvedilol independientemente de la evaluación de causalidad.

Generales: alergia, malestar, hipovolemia, fiebre, edema de miembros inferiores.

Sistema cardiovascular: exceso de líquidos, hipotensión postural, agravamiento de la angina de pecho, bloqueo AV, palpitaciones, hipertensión.

Sistema nervioso central y periférico: hipoestesia, vértigo, parestesia, somnolencia

Aparato digestivo: melena, periodontitis.

Sistema biliar y hepático: aumento de transaminasa glutámico pirúvica y oxalacética.

Metabolismo: hiperuricemia, hipoglucemia, hiponatremia, incremento de la fosfatasa alcalina, glucosuria, hipervolemia, diabetes mellitus, incremento de la gama-glutamyltransferasa, pérdida de peso, hiperkalemia, incremento de los niveles de creatinina. Sistema musculoesquelético: calambres.

Hematológico: disminución de la protrombina, púrpura, trombocitopenia.

Aparato genitourinario: impotencia, insuficiencia renal, albuminuria, hematuria.

Órganos de los sentidos: visión borrosa.

Disfunción ventricular izquierda posterior a un infarto de miocardio:

Incidencia >3% en pacientes tratados con Carvedilol: disnea, anemia, edema pulmonar.

Incidencia >1 - <3% en pacientes tratados con Carvedilol: síndrome gripal, ACV, trastorno vascular periférico, hipotonía, depresión, dolores gastrointestinales, artritis, gota.

Hipertensión:

Incidencia ≥1% independientemente de la evaluación de causalidad.

La incidencia global de efectos adversos en estudios clínicos aumentó con el incremento de la dosis.

Sistema cardiovascular: bradicardia, hipotensión postural, edema periférico.

Sistema nervioso central: mareos, insomnio.

Aparato digestivo: diarrea.

Hematológico: trombocitopenia.

Metabolismo: hipertrigliceridemia.

Los siguientes efectos adversos fueron reportados con una incidencia ≤ 0,1% y son potencialmente importantes:

Bloqueo AV completo, bloqueo de rama, isquemia miocárdica, trastornos cerebrovasculares, convulsiones, migraña, neuralgia, parestia, reacciones anafilactoides, alopecia, dermatitis exfoliativa, amnesia, hemorragia gastrointestinal, broncoespasmo, edema pulmonar, disminución de la audición, alcalosis respiratoria, aumento del nitrógeno ureico en sangre, disminución del HDL, pancitopenia, linfocitos atípicos.

Reportes de reacciones adversas post comercialización:

Reportes de eventos adversos no mencionados anteriormente y que se produjeron luego de la introducción del Carvedilol en el mercado, que pueden o no tener relación causal con la administración del fármaco incluyeron: anemia aplásica, reacciones ana-

filácticas, angioedema, urticaria, incontinencia, neumonitis intersticial, reacciones cutáneas severas como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme.

SOBREDOSIFICACION

Signos y síntomas:

Los síntomas de sobredosis de Carvedilol son: hipotensión severa, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, paro cardíaco. También pueden manifestarse trastornos respiratorios, broncoespasmo, vómitos, pérdida de la conciencia y convulsiones generalizadas.

Tratamiento orientativo:

El paciente debe colocarse en posición supina, y de ser necesario mantenerse en observación en área de cuidados intensivos. El lavado gástrico y la emesis inducida farmacológicamente pueden utilizarse poco después de la ingestión.

Para el tratamiento sintomático pueden utilizarse:

- Bradicardia: atropina 2mg IV.

- Mantenimiento de la función cardiovascular: Glucagon 5- 10mg IV rápidamente en 30 segundos seguido de una infusión continua de 5mg/h; simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina, adrenalina) a dosis acorde al peso corporal y al efecto deseado. Si predomina la vasodilatación periférica, puede ser necesario administrar adrenalina o noradrenalina con supervisión continua de las condiciones circulatorias. Para la bradicardia resistente al tratamiento, deberá colocarse un marcapasos.

- Para el broncoespasmo deberán administrarse β-simpaticomiméticos (aerosol o IV) o aminofilina IV.

- En caso de convulsiones, se recomienda inyección IV lenta de diazepam o clonazepam.

NOTA: En caso de intoxicación aguda con síntomas de shock, el tratamiento con antidotos debe continuarse por un período suficientemente prolongado de tiempo consistente con las 7- 10 horas de vida media del Carvedilol.

Se han informado casos de sobredosis con Carvedilol solo o en combinación con otras drogas. Las cantidades ingeridas, en algunos casos, superaron los 1000mg. Los síntomas experimentados incluyeron hipotensión arterial y bradicardia. Se realizó un tratamiento estándar de apoyo y los individuos se recuperaron.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Carvipaw/Carvedilol 3,125mg-6,25mg-12,5mg-25mg-50mg:

Envases conteniendo 30 comprimidos.

Conservar a temperatura ambiente (15 a 30 °C) al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°: 57456

Dirección Técnica: Marcelo Rizzo - Farmacéutico



Santos Dumont 4744 (1427) – Ciudad de Buenos Aires

Fecha de última revisión: Junio 2014