

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|---|
| Nombre del producto: | Carvedil@25 (carvedilol) |
| Forma farmacéutica: | Comprimido |
| Fortaleza: | 25,0 mg |
| Presentación: | Estuche por 2 blísteres de AL/OPA/AL/PVC con 14 comprimidos cada uno. |
| Titular del Registro Sanitario, país: | LABORATORIOS BAGÓ S.A., LA HABANA, CUBA. |
| Fabricante, país: | LABORATORIOS BAGÓ S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA. |
| Número de Registro Sanitario: | M-06-143-C07 |
| Fecha de Inscripción: | 4 de octubre de 2006 |
| Composición: | |
| Cada comprimido contiene: | |
| Carvedilol | 25,0 mg |
| Azúcar | 43,0 mg |
| Plazo de validez: | 36 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 30 °C. |

Indicaciones terapéuticas:

Hipertensión arterial esencial. Angina de pecho estable. Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA: clase II-III)

Contraindicaciones:

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

Precauciones:

En los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva bajo tratamiento con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, el medicamento deberá ser administrado con precaución ya que, tanto los digitálicos como el Carvedilol pueden disminuir la conducción auriculoventricular. En pacientes con bloqueo de rama, enfermedades arteriales periféricas en etapas avanzadas, función renal alterada (concentración de creatinina sérica > 1,8 mg/dl ó clearance de creatinina \leq 30 ml/min.) o hipotensión postural, Carvedilol deberá ser administrado con cautela y bajo estricta supervisión médica. Los pacientes con diabetes *mellitus* cuyas glucemias experimenten marcadas variaciones o los individuos sometidos a ayuno estricto requieren una supervisión médica particularmente cuidadosa; en estos casos, es necesario el monitoreo frecuente de

los niveles de glucemia. Raramente el uso de Carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva determinó deterioro de la función renal, especialmente en pacientes predispuestos (presión sistólica < 100 mmHg, cardiopatía isquémica en enfermos con patología vascular periférica, insuficiencia renal subyacente). Carvedilol puede provocar dolor precordial de etiología coronaria en pacientes portadores de angina variante de Prinzmetal. Debe administrarse con suma precaución en pacientes con cuadro sugestivo de feocromocitoma. Los pacientes con psoriasis no deberán recibir fármacos betabloqueantes, ya que pueden agravar los síntomas dermatológicos o inducir erupciones cutáneas (psoriasisiformes) y en casos con enfermedad de Raynaud puede ocurrir una exacerbación de los síntomas.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Con Carvedilol, al igual que con otros beta-bloqueantes, existe la posibilidad de un aumento de la sensibilidad frente a alérgenos o de reacciones anafilácticas severas. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de disminución de la secreción lacrimal, ya que puede ocasionar molestias a los pacientes que utilizan lentes de contacto. Carvedilol puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis. Por su actividad beta-bloqueante, el tratamiento con Carvedilol no deberá interrumpirse abruptamente. La reducción deberá ser gradual durante 7 a 10 días, especialmente cuando los pacientes presentan enfermedad isquémica.

Efectos indeseables:

El medicamento es generalmente bien tolerado. En pacientes hipersusceptibles, pueden presentarse trastornos leves, sobre todo al comienzo de la terapia. Las reacciones habitualmente observadas son: hipotensión postural sintomática, bradicardia, principalmente al comienzo del tratamiento, edemas, raramente bloqueo AV, síncope, agravamiento de trastornos de la circulación periférica, angina de pecho, cefaleas, mareos, fatiga, vértigos, astenia, usualmente de severidad moderada principalmente al iniciar el tratamiento. Raramente, disturbios del sueño, alteraciones del humor, y parestesias. Ocasionalmente, broncoespasmo y asma o disnea, en pacientes predispuestos; raramente prurito anal. Raramente vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, o constipación, melena, periodontitis, urticaria, prurito, exantema alérgico y reacciones similares a las del liquen plano. Se han reportado hiperglucemia, aumento de peso, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, raramente insuficiencia renal. Pueden ocurrir lesiones psoriásicas o exacerbaciones de las ya existentes. Aisladamente se han descrito casos de modificaciones en las transaminasas séricas, trombocitopenia y leucopenia. Raramente (< 1/1000) impotencia sexual, trastornos de la visión, dolor en las extremidades, irritación ocular y reducción en la secreción lacrimal.

Posología y método de administración:

La posología se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Hipertensión Arterial Esencial/Angina de pecho:

Adultos: Al iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 12,5 mg/día durante los primeros dos días y luego aumentar hasta 25 mg/día en una única toma diaria. En la mayoría de los pacientes esta dosis es suficiente; sin embargo, puede incrementarse hasta un máximo de 50 mg/día en una o dos tomas diarias. La titulación deberá efectuarse con intervalos de al menos dos semanas.

Ancianos: Se recomienda una dosis inicial de 6,25 mg, dos veces por día (cada 12 horas). En caso de ser necesario un ajuste de dosis, la misma deberá ser titulada hasta un máximo de 50 mg/día en una o dos tomas diarias.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva: La posología debe ser individualizada y estrictamente controlada por el médico durante la fase de titulación. En los pacientes tratados con digitálicos, diuréticos o inhibidores de la ECA, las posologías de estos fármacos deberán ser

estabilizadas antes de iniciar el tratamiento con Carvedilol. La dosis inicial sugerida es de 3,125 mg administrados dos veces por día (cada 12 horas) durante un período de dos semanas. Si la tolerancia de esta dosis es buena, podrá incrementarse (con intervalos no menores de dos semanas) a 6,25 mg dos veces por día, y posteriormente, 25 mg dos veces por día. La dosis máxima sugerida es 25 mg dos veces por día en aquellos pacientes cuyos pesos son inferiores a 85 kg, y 50 mg dos veces por día si el peso es superior a 85 kg. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva deben ser evaluados por el médico antes de decidir el aumento de la dosis de Carvedilol (verificando la presencia de síntomas de deterioro de la insuficiencia cardíaca o vasodilatación). En caso de agravarse la insuficiencia cardíaca y la retención hídrica, debe considerarse la posibilidad de incrementar la dosis del diurético, y ocasionalmente, la reducción de la dosis de Carvedilol o su discontinuación transitoria. Si el tratamiento se suspende durante más de dos semanas, deberá reiniciarse con 6,25 mg/día y luego proceder a la titulación. Si la complicación es la vasodilatación, se sugiere reducir la dosis del diurético y, en caso de persistir los síntomas, disminuir la dosis del IECA y de Carvedilol, si fuera necesario. Hasta que los síntomas del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la vasodilatación no hayan disminuido, no incrementar la dosis de Carvedilol.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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

Antihipertensivos: Potenciación del efecto hipotensor.

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

Rifampicina: Reducción de la disponibilidad sistémica del Carvedilol y disminución de su efecto hipotensor.

Ciclosporina: Carvedilol puede incrementar la concentración plasmática media de la ciclosporina.

Clonidina: La supresión del tratamiento con clonidina debe ser gradual después de la suspensión del tratamiento con Carvedilol.

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

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

Digoxina: Carvedilol puede elevar las concentraciones plasmáticas de la digoxina.

Insulina y/o hipoglucemiantes orales: Los efectos de la insulina y de los hipoglucemiantes orales pueden ser potenciados.

Tranquilizantes (barbitúricos, fenotiacinas), antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores y alcohol: Pueden potenciar la acción hipotensora del Carvedilol.

Anestésicos: Carvedilol puede potenciar los efectos cardíacos de los anestésicos, especialmente el inotropismo negativo. Si un paciente debe ser sometido a una anestesia deberá informar al facultativo acerca del tratamiento con Carvedilol.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Categoría C. Hasta el presente no se han realizado suficientes estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, sólo se podrá administrar el medicamento durante el embarazo, si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo para el feto.

Lactancia:

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

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El medicamento puede afectar el estado de alerta, dificultando el manejo y la operación de máquinas, principalmente al iniciar el tratamiento y si se asocia con alcohol.

Sobredosis:

La sobredosificación puede causar un incremento en la incidencia o severidad de alguna de las reacciones adversas informadas. Las manifestaciones más frecuentes de una sobredosis podrían ser: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, trastornos respiratorios, sibilancias, bloqueo sinusal, hipoglucemia. El tratamiento de la intoxicación consiste en evaluar el estado clínico del paciente y aplicar las medidas usuales de soporte general. En el manejo de la sobredosis, considerar la posibilidad de que múltiples drogas se hallen involucradas. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología.

Propiedades farmacodinámicas:

El Carvedilol logra el control de la hipertensión arterial por bloqueo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 y actuando como vasodilatador al bloquear los receptores adrenérgicos α_1 . Por otra parte, presenta efectos cardio- y vaso-protectores independientes del bloqueo α y β y propiedades antioxidativas y antiproliferativas. De esta manera, presenta una acción dual, beta-bloqueante no selectiva y vasodilatadora.

Su efecto bloqueante es no-cardioselectivo y carece de actividad simpática intrínseca. Las propiedades beta-bloqueantes del Carvedilol fueron demostradas en estudios clínicos efectuados tanto en sujetos sanos como hipertensos.

Carvedilol inhibe en forma dosis-dependiente el incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial inducidos por la isoprenalina y por el ejercicio físico.

Considerando que la resistencia periférica es uno de los principales factores reguladores de la presión arterial, los efectos vasodilatadores de Carvedilol serían responsables del efecto antihipertensivo.

Carvedilol logra un excelente equilibrio entre el bloqueo β y la vasodilatación. Este balance determina que su acción sea esencialmente diferente a la de otros beta-bloqueantes, que en forma indefectible elevan la resistencia periférica al bloquear los receptores β_2 . Además, Carvedilol presenta efectos cardio- y vaso-protectores mediados por el grupo carbazol de la molécula.

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

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

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Carvedilol es un racemato constituido por dos enantiómeros: S(-) -Carvedilol y R(+) -Carvedilol. El S-Carvedilol posee propiedades bloqueantes α_1 y β ; en cambio, el R-Carvedilol presenta solo propiedades bloqueantes α_1 .

Después de ser administrado por vía oral, Carvedilol se absorbe rápidamente. Su biodisponibilidad absoluta oscila entre el 25-35%, debido a un significativo metabolismo de primer pasaje. La biodisponibilidad en pacientes con alteraciones del funcionamiento hepático puede incrementarse hasta un 80%. Su vida media aparente de eliminación terminal es de aproximadamente 7 horas, su clearance plasmático oscila entre 500 y 700 ml/min. y su unión a las proteínas plasmáticas es superior al 96%.

La concentración plasmática pico después de su administración oral se alcanza en 1-2 horas. La concentración del enantiómero R (+) es aproximadamente tres veces superior a la del enantiómero S(-).

Carvedilol se metaboliza extensamente en el hígado y menos del 2% de la dosis administrada se excreta en forma inalterada en la orina. Por desmetilación e hidroxilación del anillo fenólico se producen tres metabolitos farmacológicamente activos. Algunos metabolitos hidroxilados presentan propiedades antioxidantes y antiproliferativas. Los metabolitos del Carvedilol son excretados a través de la bilis y aparecen en las heces.

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

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Carvedilol es un racemato constituido por dos enantiómeros: S(-) -Carvedilol y R(+) -Carvedilol. El S-Carvedilol posee propiedades bloqueantes α_1 y β ; en cambio, el R-Carvedilol presenta solo propiedades bloqueantes α_1 .

Después de ser administrado por vía oral, Carvedilol se absorbe rápidamente. Su biodisponibilidad absoluta oscila entre el 25-35%, debido a un significativo metabolismo de primer pasaje. La biodisponibilidad en pacientes con alteraciones del funcionamiento hepático puede incrementarse hasta un 80%. Su vida media aparente de eliminación terminal es de aproximadamente 7 horas, su clearance plasmático oscila entre 500 y 700 ml/min. y su unión a las proteínas plasmáticas es superior al 96%.

La concentración plasmática pico después de su administración oral se alcanza en 1-2 horas. La concentración del enantiómero R (+) es aproximadamente tres veces superior a la del enantiómero S(-).

Carvedilol se metaboliza extensamente en el hígado y menos del 2% de la dosis administrada se excreta en forma inalterada en la orina. Por desmetilación e hidroxilación del anillo fenólico se producen tres metabolitos farmacológicamente activos. Algunos metabolitos hidroxilados presentan propiedades antioxidantes y antiproliferativas. Los metabolitos del Carvedilol son excretados a través de la bilis y aparecen en las heces.

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

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

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 26 de septiembre de 2017.