

CARDIONORM® CARVEDILOL Comprimidos

Venta Bajo Receta	Industria Argentina
-------------------	---------------------

Fórmula cuali-cuantitativa

- Cada comprimido de Cardionorm® 6,25 mg contiene: Carvedilol 6,25 mg.
Excipientes: Croscarmellosa sódica, Almidón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina, Laca azul brillante, Laca amarillo de quinolina, Estearato de magnesio c.s.

- Cada comprimido de Cardionorm® 12,5 mg contiene: Carvedilol 12,5 mg.
Excipientes: Croscarmellosa sódica, Almidón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina, Laca rojo alura, Estearato de magnesio c.s.

- Cada comprimido de Cardionorm® 25 mg contiene:

Carvedilol 25,00 mg.
Excipientes: Croscarmellosa sódica, Almidón pregelatinizado, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina, Laca amarillo ocaso, Estearato de magnesio c.s.

Acción terapéutica:

Antihipertensivo, antianginoso, tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (clases II y III/ NYHA).

Código ATC: C07AG02 Sistema cardiovascular (agentes alfa y beta-bloqueantes).

Indicaciones:

-Hipertensión esencial

Carvedilol está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial. Puede utilizarse sólo o en combinación con otros medicamentos 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. En los ensayos clínicos efectuados, se ha observado una mejoría de la función ventricular, de la capacidad funcional, una disminución de la mortalidad y de la morbilidad y de la progresión de la enfermedad.

Características farmacológicas:

Acción Farmacológica:

Carvedilol es un agente beta-bloqueante vasodilatador no selectivo con propiedades antioxidantes. Ha podido demostrarse que la vasodilatación se consigue principalmente por mediación del bloqueo selectivo de adrenorreceptores alfa1.

Farmacocinética:

Absorción:

Tras una administración oral de 25 mg a voluntarios sanos, Carvedilol se absorbe rápidamente con un pico de concentración en plasma C_{máx} de 21mg/l alcanzada después de aproximadamente 1,5 h (t_{máx}). Existe una relación lineal entre los valores de C_{máx} y la dosis. Tras una administración oral, Carvedilol experimenta un elevado metabolismo de primer paso que resulta en una biodisponibilidad absoluta de 25% aproximadamente en voluntarios sanos masculinos. Carvedilol es un racémico, el enantiómero S (-) parece que se metaboliza más rápidamente que el enantiómero R (-), mostrando una biodisponibilidad oral absoluta de un 15% en comparación con el 31% del enantiómero R (-). La máxima concentración plasmática de R-carvedilol es aproximadamente 2 veces mayor que la del S-carvedilol. Estudios in vitro han demostrado que Carvedilol es un substrato de la glicoproteína P. El papel de la glicoproteína P en la disposición de Carvedilol también se confirmó in vivo en voluntarios sanos.

Distribución:
Carvedilol es altamente lipófilo, mostrando una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente un 95%. El rango del volumen de distribución es entre 1,5 y 2 l/kg y se halla aumentado en pacientes con cirrosis hepática.

Biotransformación:

Carvedilol es extensamente metabolizado por el hígado, vía oxidación y conjugación. En animales se ha demostrado la circulación enterohepática de la sustancia original. 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'-hidroxifenol 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 hombre, sus concentraciones son unas 10 veces más bajas que las de la sustancia original. Adicionalmente, dos de los metabolitos de hidroxí-carbazol del Carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, que despliegan una potencia entre 30 y 80 veces mayor que Carvedilol.

En pacientes con baja actividad metabólica el aclaramiento oral del R (+) carvedilol se reduce a 39L/h frente a los pacientes con alta actividad metabólica que tienen 119L/h. El aclaramiento del enantiomero S (-) no tiene diferencias significativas entre los pacientes con alta y baja actividad metabólica. Nótese que ambos R (+) y S (-) tienen la misma actividad alfa-bloqueante, mientras solo el S (-) tiene actividad beta-bloqueante. Estudios farmacocinéticos en humanos han demostrado que el metabolismo oxidativo de carvedilol es estereoselectivo. Los resultados de un estudio in vivo sugieren que las diferentes isoenzimas del citocromo P450, incluyendo CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 y CYP1A2, pueden estar involucradas en los procesos de oxidación y de hidroxilación. Estudios en voluntarios sanos y en pacientes han demostrado que el enantiómero R se metaboliza predominantemente por CYP2D6. El enantiómero S se metaboliza principalmente por CYP2D6 y por CYP2C9.

Carvedilol, en su forma racémica.

Los resultados de estudios farmacocinéticos clínicos en humanos han demostrado que CYP2D6 interviene significativamente en el metabolismo de R-carvedilol y S-carvedilol. Como consecuencia, las concentraciones plasmáticas de R y S-carvedilol se incrementan en metabolizadores lentos del CYP2D6. La importancia del genotipo CYP2D6 en la farmacocinética de R y S-carvedilol se confirmó en estudios farmacocinéticos poblacionales, mientras que otros estudios no confirmaron dicha observación. Se concluyó que el polimorfismo genético de CYP2D6 puede ser de importancia clínica limitada.

Polimorfismo genético:

Los resultados de estudios farmacocinéticos clínicos en humanos han demostrado que CYP2D6 interviene significativamente en el metabolismo de R-carvedilol y S-carvedilol. Como consecuencia, las concentraciones plasmáticas de R y S-carvedilol se incrementan en metabolizadores lentos del CYP2D6. La importancia del genotipo CYP2D6 en la farmacocinética de R y S-carvedilol se confirmó en estudios farmacocinéticos poblacionales, mientras que otros estudios no confirmaron dicha observación. Se concluyó que el polimorfismo genético de CYP2D6 puede ser de importancia clínica limitada.

Eliminación:

Tras una administración oral única de 50 mg de Carvedilol, alrededor del 60% se excreta por vía biliar y se elimina por las heces en forma de metabolitos en los 11 días siguientes. Tras una dosis oral única, sólo el 16% se excreta en la orina en forma de Carvedilol o sus metabolitos. La excreción urinaria del medicamento inalterado representa sólo el 2%. Después de una perfusión intravenosa de 12,5 mg en voluntarios sanos, el aclaramiento plasmático de Carvedilol alcanza alrededor de 600ml/min y la semivida de eliminación es de alrededor de 2,5 h. En los mismos individuos, la semivida de eliminación de una cápsula de 50 mg fue de 6,5 h correspondientes al tiempo medio de absorción de la cápsula. Tras una administración oral, el aclaramiento total del S-carvedilol es aproximadamente 2 veces mayor que el del R-carvedilol

Farmacocinética en grupos especiales:

-Población pediátrica:

La investigación en pediatría ha demostrado que el aclaramiento es significativamente mayor en niños en comparación con adultos.

-Personas de edad avanzada:

La edad no tiene un efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de carvedilol en pacientes hipertensos.

-Insuficiencia renal:

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal entre moderada (aclaramiento de creatinina 20-30 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) el área bajo la curva, la semivida de eliminación y la concentración plasmática máxima no cambian significativamente. La excreción renal del medicamento inalterado disminuye en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, los cambios en los parámetros farmacocinéticos son leves. Carvedilol no se elimina durante la diálisis porque no atraviesa la membrana de diálisis, probablemente esto se debe a la elevada unión a proteínas plasmáticas.

-Insuficiencia hepática:

Un estudio farmacocinético en pacientes con cirrosis demostró que la exposición a Carvedilol (AUC) se incrementó 6,8 veces en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos.

-Insuficiencia cardíaca:

En un estudio con 24 pacientes japoneses con insuficiencia cardíaca el aclaramiento del R y S-carvedilol fue significativamente más bajo que el previamente estimado a partir de voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la farmacocinética del R y S-carvedilol está significadamente afectada en la insuficiencia cardíaca.

Farmacodinamia:

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 estabilizantes 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 S (-) 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.

Eficacia clínica y seguridad:

Los estudios clínicos han demostrado que el equilibrio entre la vasodilatación y el beta-bloqueo que proporciona Carvedilol produce los siguientes efectos:

Hipertensión:

Algunas limitaciones de los beta-bloqueantes tradicionales no parecen ser compartidas con algunos beta-bloqueantes vasodilatadores, como Carvedilol.

En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total, como se observa con agentes betabloqueantes puros. La frecuencia cardíaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionalismo renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías (que se observan frecuentemente con medicamentos que poseen una actividad beta-bloqueante).

Cardiopatía isquémica:

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.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca congestiva, Carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinamia y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Carvedilol no tiene efectos adversos sobre el perfil lipídico. Se mantiene una relación normal entre lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad (HDL/LDL).

Insuficiencia renal:

Algunos estudios abiertos han demostrado que Carvedilol es un agente eficaz en pacientes con hipertensión renal, así como en pacientes con fallo renal crónico, aquellos en hemodíálisis o tras un trasplante renal. Carvedilol produce una reducción gradual en la presión sanguínea tanto los días de diálisis como los días de no diálisis. Los efectos antihipertensivos son comparables con los observados en pacientes con función renal normal.

Basándose en los resultados obtenidos en ensayos comparativos en pacientes hemodializados se concluye que Carvedilol es más eficaz y mejor tolerado que los bloqueantes de canales de calcio.

Carvedilol reduce la morbilidad y mortalidad en pacientes dializados con miocardiopatía dilatada. Un meta-análisis de un ensayo clínico controlado con placebo que incluyó un elevado número de pacientes (>4.000 pacientes) con enfermedad renal crónica de leve a moderada apoyó que el tratamiento con Carvedilol en pacientes con disfunción ventricular izquierda con o sin insuficiencia cardíaca sintomática reduce la tasa de mortalidad, así como los eventos relacionados con fallo cardíaco.

Datos preclínicos de seguridad:

En una serie de pruebas realizadas en animales mamíferos y no mamíferos, tanto in vitro como in vivo, carvedilol no fue mutagénico. En base a estudios en animales, no hay evidencia de que Carvedilol sea teratógeno, sin embargo, se observó disminución de la fertilidad, embriotoxicidad (mayor número de fallecimientos post-implantación) pero no se detectaron malformaciones.

Posología / Dosificación – Modo de administración

Hipertensión arterial esencial y angina de pecho:

Adultos: la dosis recomendada para el inicio del tratamiento es de 12,5 mg/día durante los primeros dos días. Luego se aumenta a 25 mg /día en una única toma diaria. La dosis de 25 mg es la dosis ideal, aunque en algunos pacientes puede incrementarse hasta un máximo de 50 mg/día administrados en una o dos tomas diarias. Las dosis deberán ser tituladas en intervalos de por lo menos dos semanas.

Pacientes de edad avanzada: la dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día dividida en dos tomas. Algunos de estos pacientes controlan satisfactoriamente su presión arterial con esta dosis. En caso de requerirse una dosis mayor, la misma deberá ser titulada a intervalos de al menos 2 semanas hasta un máximo de 50 mg/día administrados en una o dos tomas diarias.

Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica:

Adultos: 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).

Pacientes de edad avanzada: 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 dosificación debe ser individualizada y estrictamente monitorizada durante la fase de titulación. En aquellos pacientes que reciben digitales, diuréticos e inhibidores de la ECA, tales dosis deben ser estabilizadas antes del inicio del tratamiento con Carvedilol.

Adultos y pacientes de edad avanzada:

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 3,125 mg, dos veces por día durante dos semanas. Si esta dosis es tolerada (control de frecuencia cardíaca, presión arterial, 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 tolerado por cada paciente.

El máximo recomendado es de 25 mg dos veces por día en los pacientes que pesan menos de 85 kg y 50 mg dos veces por día en aquellos que pesan más de 85 kg.

Antes del aumento de la dosis, el paciente debe ser evaluado por el médico valorando los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la vasodilatación. El agravamiento de la insuficiencia cardíaca o la retención hídrica deben ser tratados con un aumento de la dosis del diurético, siendo ocasionalmente necesario disminuir la dosis de Carvedilol o discontinuarlo transitoriamente. En caso de suspenderse el tratamiento más de una semanas, se reiniciará la terapia nuevamente con 3,125 mg/ día y se titulará tal como se indica precedentemente.

Los síntomas de vasodilatación deben manejarse inicialmente mediante la reducción de la dosis diurética. Si los síntomas persisten se reducirá la dosis de inhibidores de la ECA, disminuyendo la dosis de Carvedilol finalmente si fuera necesario. En ese caso, la dosis de Carvedilol no debe ser incrementada hasta tanto los síntomas de empeoramiento de la influencia cardíaca o la vasodilatación no hayan disminuido.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Debe determinarse la dosificación para cada paciente individualmente, pero de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos no hay evidencia de que sea necesario el ajuste de la dosis de

Carvedilol en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, se recomienda una monitorización de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y presión arterial baja (PA sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente.

Disfunción hepática:

Carvedilol está contraindicado en pacientes con disfunción hepática clínicamente manifiesta.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos de Carvedilol y deben vigilarse más cuidadosamente.

Como ocurre con otros beta-bloqueantes y especialmente en pacientes coronarios, la supresión de Carvedilol debe realizarse gradualmente.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carvedilol en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración:

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

El tratamiento con carvedilol es un tratamiento a largo plazo. Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, el tratamiento con carvedilol no se debe interrumpir bruscamente, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la retirada debería realizarse de forma gradual (1 - 2 semanas).

Contraindicaciones

Carvedilol no debe administrarse a pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- 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:

- Asma bronquial
- Bloqueo auriculoventricular (A-V) de segundo y tercer grado (a menos que se haya implanta-do un marcapasos permanente)
- Bradicardia grave (< 50 latidos por minuto).
- Shock cardiogénico.
- Enfermedad sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Hipotensión grave (presión sistólica < 85 mmHg).

Advertencias y Precauciones:

-Insuficiencia cardíaca congestiva crónica

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia cardíaca o la retención de líquidos puede empeorar durante el aumento de la dosis de Carvedilol a una posología más elevada. Si se observasen tales síntomas, debería incrementarse la administración de diuréticos y la dosis de Carvedilol no debería aumentarse hasta que no se consiga una estabilización. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de Carvedilol o interrumpir el tratamiento temporalmente. Tales episodios no excluyen que, posteriormente se consiga ajustar la dosis con éxito. En pacientes con insuficiencia cardíaca controlada con digitales, diuréticos y/o un inhibidor de la ECA, Carvedilol debe emplearse con cautela puesto que tanto los digitales como el Carvedilol enlentecen 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.

-Función renal en insuficiencia cardíaca congestiva

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con Carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y presión arterial baja (PA sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con ICC (insuficiencia cardíaca congestiva) con estos factores de riesgo, debe controlarse la función renal mientras se aumenta la dosis de Carvedilol, suspendiéndose la administración del medicamento o reduciendo la dosis si se produce un empeoramiento de la función renal.

-Insuficiencia ventricular izquierda tras infarto de miocardio agudo

En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda tras un infarto agudo de miocardio, antes de comenzar el tratamiento con Carvedilol, el paciente debe estar clínicamente estable y debe haber recibido un inhibidor de la ECA como mínimo 48 horas antes, y la dosis de IECA debe ser estable al menos las 24 horas anteriores.

-Bradicardia

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.

-Angina vasoespástica Prinzmetal

Los medicamentos con actividad betabloqueante no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina vasoespástica de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con Carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa-bloqueante de Carvedilol puede prevenir estos síntomas. Es preciso tener precaución al administrar Carvedilol a pacientes con sospecha de angina vasoespástica de Prinzmetal.

-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

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 las resistencias 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.

-Diabétes

Debe procederse con precaución al administrar Carvedilol a pacientes con diabetes mellitus, puesto que el medicamento puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre o puede enmascarar o atenuar los primeros indicios y síntomas de una hipoglucemia aguda. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia cuando se inicia la terapia con Carvedilol o se aumenta la dosis, debiéndose efectuar el correspondiente ajuste de la terapia hipoglucemiante.

Los beta-bloqueantes pueden incrementar la resistencia a la insulina y enmascarar los síntomas de una hipoglucemia. Sin embargo, numerosos estudios han establecido que la acción vasodilatadora de los beta-bloqueantes, como el Carvedilol, se asocia con efectos beneficiosos en el perfil lipídico y glucémico.

Carvedilol ha demostrado unas modestas propiedades insulino-sensibilizantes y puede aliviar algunas manifestaciones del síndrome metabólico.

-Vasculopatía periférica y fenómeno de Raynaud

Carvedilol debería usarse con precaución en pacientes con una vasculopatía periférica (ej. enfermedad de Raynaud) dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial.

-Tirotoxicosis

Carvedilol, al igual que otros agentes con propiedades betabloqueantes, puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis.

-Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un medicamento alfa-bloqueante antes de utilizar cualquier medicamento betabloqueante. Aunque Carvedilol presenta actividades farmacológicas alfa y betabloqueantes, 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.

-Hipersensibilidad

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 betabloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad.

-Reacciones cutáneas adversas graves

Durante el tratamiento con Carvedilol se han notificado casos muy poco frecuentes de reacciones cutáneas adversas graves como necrolisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson. Debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con Carvedilol en pacientes que experimenten reacciones cutáneas adversas graves que puedan atribuirse al uso de Carvedilol.

-Psooriasis

Los pacientes que presenten un historial de psoriasis asociada a una terapia con beta-bloqueantes solamente deberían tomar Carvedilol después de evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

-Interacciones con otros medicamentos

Existe un gran número de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos (p.e.: digoxina, ciclosporina, rifampicina, anestésicos, medicamentos antiarrítmicos).

-Lentes de contacto

Las personas que utilicen lentes de contacto deben ser advertidos de que se puede disminuir la secreción lagrimal.

-Síndrome de retirada

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).

-Uso en deportistas

Este medicamento contiene Carvedilol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Fertilidad, embarazo y lactancia:
No se recomienda el uso de carvedilol durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto, así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, 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. Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que Carvedilol tenga efectos teratogénicos.

No hay una experiencia clínica adecuada con Carvedilol en mujeres embarazadas.

Carvedilol no debería emplearse durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados

compensen ampliamente los riesgos potenciales.

Lactancia

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 de rata. No se ha establecido la excreción de Carvedilol en leche humana. Sin embargo, como en la mayoría de beta-bloqueantes, en particular los componentes lipofílicos, pasarán a la leche materna humana, aunque en una cantidad variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de Carvedilol.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos para conducir y utilizar máquinas.

Diferentes reacciones individuales (p.ej., mareos, cansancio) pueden dificultar la capacidad de concentración (p. ej. la capacidad del paciente para conducir o para manipular máquinas). Esto sucede especialmente al inicio del tratamiento y durante el ajuste de dosis y cuando se toma conjuntamente con alcohol.

Interacciones medicamentosas:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Efectos de Carvedilol en la farmacocinética de otros medicamentos

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, Carvedilol puede potenciar el efecto de otros medicamentos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (p. ej. antagonistas de los receptores alfa1) u ocasionen hipotensión alguna como parte de su perfil de efectos adversos.

Carvedilol es tanto un sustrato como un inhibidor de la glicoproteína P, por lo que la biodisponibilidad de medicamentos transportados por la glicoproteína P podría ser incrementada por la administración concomitante de Carvedilol. Además, la biodisponibilidad de Carvedilol puede ser modificada por inductores o inhibidores de la glicoproteína P.

Digoxina

En algunos estudios se ha demostrado un aumento en la exposición de digoxina de hasta el 20% en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha observado un efecto significativamente más prolongado en 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 no tiene efecto en la administración intravenosa de digoxina.

Ciclosporina

En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral experimentaron un incremento de la concentración plasmática de ciclosporina tras la iniciación del tratamiento con Carvedilol. Parece ser que el Carvedilol incrementa la exposición de ciclosporina oral en un 10-20%. Para intentar mantener la concentración plasmática de ciclosporina dentro de los niveles terapéuticos, fue necesario reducir un 10-20% la dosis de ciclosporina en estos pacientes. Se desconoce el mecanismo de interacción, pero la inhibición de la glicoproteína P intestinal por el Carvedilol puede estar involucrada. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de dosis, se recomienda monitorizar los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con Carvedilol y ajustar la dosis de ciclosporina adecuadamente. No es esperable una interacción entre la administración de ciclosporina vía intravenosa y el tratamiento concomitante con Carvedilol.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de Carvedilol

Inhibidores e inductores del CYP2D6 y el CYP2C9 pueden modificar estereoselectivamente el metabolismo sistémico y/o pre sistémico del Carvedilol, provocando un incremento o disminución de las concentraciones plasmáticas del R y S-carvedilol.

Verapamilo, diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos

En un estudio in vitro con microsomas hepáticos humanos se ha demostrado que la amiodarona y desetilamiodarona inhibieron la oxidación de R y S-carvedilol. La concentración mínima de R y S-carvedilol aumentó significativamente 2,2 veces en pacientes con insuficiencia cardíaca que recibieron carvedilol y amiodarona concomitantemente en comparación con pacientes que recibieron carvedilol en monoterapia. El efecto en S-carvedilol se atribuyó a la desetilamiodarona, un metabolito de la amiodarona, que es un fuerte inhibidor del CYP2C9. Se aconseja un seguimiento de la actividad beta-bloqueante en pacientes tratados con la combinación de carvedilol y amiodarona.

Fluoxetina y paroxetina

Inhibidores del CYP2D6, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fluoxetina y paroxetina, o los antiarrítmicos quinidina o propafenona, pueden incrementar los niveles de Carvedilol.

En un estudio aleatorio, cruzado, en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca, la administración concomitante de fluoxetina inhibió estereoselectivamente el metabolismo del Carvedilol, resultando en un incremento del 77% de media en el AUC del R (+)- Carvedilol, y un incremento no estadísticamente significativo del 35% de media en el AUC del S (-)-Carvedilol en comparación con el grupo placebo. Este aumento no provocó un aumento de los efectos adversos, presión sanguínea o ritmo cardíaco. Se ha estudiado el efecto de una dosis única de paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6) en la farmacocinética de Carvedilol en 12 voluntarios sanos tras una administración oral única. A pesar del incremento significativo en la exposición a R y S-carvedilol, no se observaron efectos clínicos en estos voluntarios sanos.

Rifampicina

En un estudio en 12 voluntarios sanos, la exposición a Carvedilol disminuyó alrededor de un 60% durante la administración concomitante con rifampicina y consecuentemente se observó un descenso del efecto de Carvedilol en la presión sanguínea sistólica. Se desconoce el mecanismo de interacción, pero puede ser debido a la inducción por la rifampicina de la glicoproteína P intestinal. Se recomienda un estrecho seguimiento de la actividad beta-bloqueante en los pacientes que reciben una administración concomitante de Carvedilol

y rifampicina.

Interacciones farmacodinámicas

Insulina y anti diabéticos orales

Pueden verse potenciados los efectos de la insulina o de los hipoglucemiantes orales. Los signos y los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Por lo tanto, se recomienda un control regular de la glucemia.

Depresores de Catecolaminas

En pacientes que toman concomitantemente medicamentos con propiedades beta-bloqueantes y medicamentos depresores de catecolaminas (p. ej. reserpina y los inhibidores de la monoaminooxidasa, IMAO) se han observado signos de hipotensión y/o bradicardia grave.

Digoxina

El uso combinado de beta-bloqueantes y digoxina puede dar lugar a la prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular (AV).

Bloqueantes de canales de calcio no dihidropiridínicos: amiodarona u otros antiarrítmicos

En combinación con Carvedilol, se puede aumentar el riesgo de alteraciones en la conducción auriculoventricular. Al administrar Carvedilol y diltiazem conjuntamente por vía oral, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (siendo raras las veces en las que estuvo comprometida la hemodinámica). Por lo tanto, y tal como ocurre con otros medicamentos que presentan una actividad beta-bloqueante, es importante someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial al administrarle conjuntamente antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos. Estos medicamentos no deberían administrarse conjuntamente por vía intravenosa.

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.

Antihipertensivos

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, Carvedilol puede potenciar el efecto de otros medicamentos administrados concomitantemente con acción antihipertensiva (ej. antagonistas del receptor α1) o que produzcan hipotensión como efecto adverso.

Anestésicos

Debido a la sinergia de efectos inotrópicos negativos y efectos hipotensores entre Carvedilol y anestésicos, es necesaria la monitorización de los signos vitales durante la anestesia.

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs)

El uso conjunto de AINEs y bloqueantes β adrenérgicos puede producir un incremento en la presión sanguínea y un empeoramiento en el control de la presión sanguínea.

Broncodilatadores β agonistas

Los beta-bloqueantes no cardioselectivos pueden impedir el efecto broncodilatador de los broncodilatadores β-agonistas. Se recomienda una minuciosa monitorización en estos pacientes.

Alimentos

La administración conjunta de Carvedilol con alimentos retrasa su absorción oral, aunque no modifica la cantidad total absorbida. Este retraso en la absorción puede disminuir el riesgo de hipotensión ortostática.

Reacciones Adversas:

La frecuencia de las reacciones adversas se describe utilizando la convención MedDRA: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥1/10.000 a < 1/1.000); Muy raras (<1/10.000);

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). A continuación, en la tabla 1, se relacionan los efectos adversos observados con Carvedilol en ensayos clínicos pivotales en las distintas indicaciones. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente
	Trombocitopenia	Rara
Trastornos cardiacos	Leucopenia	Muy rara
	Insuficiencia cardíaca	Muy frecuente
	Bradicardia	Frecuente
	Hipervolemia,	Frecuente
	Sobrecarga de fluidos	Frecuente
	Bloqueo auriculoventricular	Poco frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente
	Trastornos oculares	Alteraciones de la visión
	Disminución de lagrimeo (ojo seco)	Frecuente

	Irritación ocular	Frecuente	
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente	
	Diarrea	Frecuente	
	Vómitos	Frecuente	
	Dispepsia	Frecuente	
	Dolor abdominal	Frecuente	
	Estreñimiento	Poco frecuente	
	Sequedad de boca	Rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (fatiga)	Muy frecuente	
	Edema	Frecuente	
	Dolor	Frecuente	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamilttransferasa (GGT)	Muy rara	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara	
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Frecuente	
	Bronquitis	Frecuente	
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente	
	Infección del tracto urinario	Frecuente	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Incremento de peso	Frecuente	
	Hipercolesterolemia	Frecuente	
	Empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente	Frecuente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Frecuente	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente	
	Cefaleas	Muy frecuente	
	Síncope, presíncope	Frecuente	
	Parestesia	Poco frecueunte	
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuente	
	Trastornos del sueño	Poco frecuente	
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa enfermedad renal subyacente	Frecuente	
		Trastornos de la micción	Rara
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente	
	Edema pulmonar	Frecuente	
	Asma en pacientes predispuestos	Frecuente	
		Congestión nasal	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (p.e. exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, reacciones psoriásicas y lesiones cutáneas tipo liquen plano),	Poco frecuente	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy frecuente	
	Hipotensión postural,	Frecuente	
	Trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud)	Frecuente	
		Hipertensión	Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La frecuencia de las reacciones adversas no es dosis dependiente, a excepción de mareos, alteraciones en la visión y bradicardia. Mareos, síncope, dolor de cabeza y astenia normalmente son leves y es más probable que ocurran al principio del tratamiento.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, durante el ajuste de dosis de Carvedilol puede ocurrir un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y de la retención de líquidos. La insuficiencia cardíaca fue una reacción adversa notificada muy frecuentemente tanto en los pacientes tratados con placebo (14,5%) como en los pacientes tratados con Carvedilol (15,4%), en pacientes con disfunción ventricular izquierda seguida de infarto agudo de miocardio.

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con Carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con presión arterial baja, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o enfermedad renal subyacente.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-comercialización de Carvedilol. Debido a que estas reacciones se han notificado a partir de una población de tamaño no conocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de manera fiable y/o establecer una relación causal a la exposición al medicamento.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Debido a las propiedades beta-bloqueantes, también es posible que se manifieste una diabetes mellitus latente (<1%), que se agrave una diabetes existente y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Alopecia.

Reacciones cutáneas adversas graves (ej. necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson).

Trastornos renales y urinarios

Se han notificado casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres, que se resuelven interrumpiendo el tratamiento.

Notificación de los eventos adversos:

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

- llenar la ficha que está en la [Página Web de la ANMAT](#):

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Sobredosificación

Síntomas de sobredosis: En caso de una sobredosis pueden producirse hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden surgir problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, alteraciones de la conciencia y convulsiones generalizadas.

Tratamiento de una sobredosis: Se debe monitorizar a los pacientes en relación a los signos y síntomas arriba descritos y actuar de acuerdo al juicio de los médicos y a las prácticas estándar para pacientes con sobredosis de beta-bloqueantes (p.ej. atropina, estimulación transvenosa, glucagón, inhibidores de fosfodiesterasa, como amrinona o milrinona, beta-simpaticomiméticos).

Importante: En caso de sobredosis grave con síntomas de shock, el tratamiento con antidotos 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 antidotos dependerá de la gravedad de la sobredosis, por tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se establezca.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría “Dr. Ricardo Gutiérrez”: **0800-444-8694 (011) 4962-6666 / 2247, Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital “Dr. A. Posadas”:** **0800-333-0160 (011) 4654-6648 / 4658-7777**

Presentaciones

Cardionorm® 6,25 mg: envase con 28 comprimidos.

Cardionorm® 12,5 mg: envase con 28 comprimidos.

Cardionorm® 25 mg: envase con 28 comprimidos.

Condiciones de conservación

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C protegido de la luz y en su envase original.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.777

DENVER FARMA S. A.

Mozart S/Nº, Centro Industrial Garín, Escobar. Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi - Farmacéutico.

Última revisión: Octubre 2023