Genfar
UNA EMPRESA SANOFI

LOGO

CARVEDILOL 12.5mg
Comprimido

1. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:
Carvedilol 12.5mg.
Excipientes c.s.

2. INFORMACION CLINICA

2.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial
Angina pectoris crónica estable
Tratamiento adjunto en la insuficiencia cardíaca estable moderada a severa.

2.2 Dosis y vía de administración

Vía de administración: Oral

Hipertensión esencial

Puede utilizarse carvedilol para el tratamiento de la hipertensión como agente único o en combinación con otros antihipertensivos, especialmente diuréticos del grupo de las tiazidas. Se recomienda la dosificación una vez por día; sin embargo, la dosis única máxima recomendada es 25 mg; y la dosis máxima diaria recomendada es 50 mg.

Adultos

La dosis inicial recomendada es 12.5 mg una vez por día durante los dos primeros días. En adelante, se continúa con el tratamiento en una dosis de 25 mg/día. De ser necesario, puede aumentarse aun más la dosis, en una forma gradual, raramente a intervalos de dos semanas o más.

Ancianos

La dosis inicial recomendada en la hipertensión es 12.5 mg una vez por día, la cual también puede ser suficiente para un tratamiento continuo. Sin embargo, si la respuesta terapéutica es inadecuada con esta dosis, ésta puede ser incrementada aun más, en una forma gradual, raramente a intervalos de dos semanas o más.

Angina pectoris crónica estable

Adultos

La dosis inicial recomendada es 12.5 mg dos veces por día durante dos días. En adelante, se continúa con el tratamiento con una dosis de 25 mg dos veces por día. De ser necesario, puede aumentarse aun más la dosis, en una forma gradual, raramente a intervalos de dos semanas o más. La dosis máxima diaria recomendada es 100 mg en dosis divididas (50 mg dos veces por día).

Ancianos

La dosis inicial recomendada es 12.5 mg dos veces por día durante dos días. En adelante, se continúa con el tratamiento con una dosis de 25 mg dos veces por día, la cual es la dosis máxima diaria recomendada.

Insuficiencia cardíaca

Como tratamiento de la insuficiencia cardíaca moderada a severa adicionalmente a la terapia básica convencional con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), digitálicos y/o vasodilatadores. El paciente deberá encontrarse clínicamente estable (sin cambios en la clase funcional según la Asociación Cardiológica de Nueva York [NYHA, New York Heart Association], sin hospitalizaciones debido a la insuficiencia cardíaca); y la terapia básica deberá estabilizarse durante por lo menos 4 semanas antes del tratamiento. Adicionalmente, el paciente deberá tener una fracción de eyección ventricular izquierda reducida; y la frecuencia cardíaca deberá ser >50 latidos por minuto; y la presión arterial sistólica >85 mm Hg (ver la Sección 2.3.).

La dosis inicial es 3.125 mg dos veces por día durante dos semanas. Si la dosis inicial es bien tolerada, puede aumentarse la dosis de carvedilol a intervalos de dos semanas o más raramente, primero a 6.25 mg dos veces por día, luego a 12.5 mg dos veces por día, seguido de 25 mg dos veces por día. Se recomienda que la dosis sea incrementada al nivel máximo tolerado por el paciente.
La dosis máxima recomendada es 25 mg, administrada dos veces por día en los pacientes con un peso menor de 85 Kg; y 50 mg dos veces por día en los pacientes con un peso mayor de 85 Kg, asegurándose que la insuficiencia cardíaca no sea severa. *Un aumento de la dosis a 50 mg dos veces por día deberá hacerse cuidadosamente, bajo una estricta supervisión médica del paciente.*
Puede ocurrir un empeoramiento transitorio de los síntomas de la insuficiencia cardíaca al inicio del tratamiento, o debido a un incremento de la dosis, especialmente en los pacientes con insuficiencia cardíaca severa y/o en los que reciben un tratamiento con diuréticos en dosis elevadas. Ello usualmente no implica una discontinuación del tratamiento, pero no deberá aumentarse la dosis. El paciente deberá ser monitorizado por un médico/cardiólogo después de iniciar el tratamiento con carvedilol o tras aumentar la dosis. Antes de cada incremento de la dosis, deberá realizarse un examen en busca de síntomas potenciales de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de síntomas de una vasodilatación excesiva (por ejemplo, en la función renal, el peso corporal, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el ritmo cardíaco). El empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la retención de fluidos son tratados aumentando la dosis del diurético; y no deberá incrementarse la dosis de carvedilol sino hasta que el paciente se haya estabilizado. Si apareciera bradicardia, o en caso de una prolongación de la conducción auriculoventricular, primero deberán monitorizarse los niveles de digoxina. Ocasionalmente, puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o discontinuar temporalmente el tratamiento, todo a la vez. Aun en estos casos, a menudo puede continuarse exitosamente con la titulación de la dosis de carvedilol.
Si se discontinúa la dosis de carvedilol durante más de dos semanas, ésta deberá reiniciarse a razón de 3.125 mg dos veces por día; y habrá de aumentarse gradualmente en concordancia con la recomendación señalada líneas arriba.
Insuficiencia renal
Deberá determinarse la dosis para cada paciente en forma individual; pero, de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos, no existe evidencia que señale que sea necesario hacer un ajuste de la dosis de carvedilol en los pacientes con insuficiencia renal.
Disfunción hepática moderada
Podrá requerirse hacer un ajuste de la dosis.
Población pediátrica (<18 años)
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de carvedilol en los niños y en los adolescentes menores de 18 años de edad.
Ancianos
Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos de carvedilol; y deberán ser monitorizados más cuidadosamente.
Al igual que con otros beta-bloqueadores; y, especialmente en los pacientes coronarios, el retiro de carvedilol deberá hacerse gradualmente (ver la Sección 2.4.).
Método de administración
No necesita tomarse las tabletas con una comida. Sin embargo, se recomienda que los pacientes con insuficiencia cardíaca tomen su medicación de carvedilol con los alimentos, a fin de permitir que la absorción sea más lenta y que se reduzca el riesgo de que ocurra hipotensión ortostática.
*Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a carvedilol o a cualquiera de los excipientes enumerados en la Sección 4.1.
Insuficiencia cardíaca inestable/descompensada.

Insuficiencia cardíaca que pertenece al grado funcional IV según la clasificación de la insuficiencia cardíaca de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA, New York Heart Association), requiriendo un tratamiento con inotrópicos administrados por la vía intravenosa.
Disfunción hepática clínicamente significativa.
Historia de broncoespasmo o asma.
Bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado (a menos que se haya implantado al paciente un marcapaso permanente).
Bradicardia severa (<50 latidos por minuto).
Shock cardiogénico.
Síndrome del seno enfermo (incluyendo a los bloqueos sinoatriales).
Hipotensión severa (presión arterial sistólica menor de 85 mm Hg).
Acidosis metabólica.
Pacientes con feocromocitoma que no estén recibiendo un tratamiento con alfa bloqueadores.
Tratamiento concomitante por la vía intravenosa con verapamil o diltiazem (ver la Sección 2.5.).

2.4 Advertencias y precauciones

Advertencias a ser consideradas particularmente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Carvedilol deberá administrarse principalmente en forma adicional a los diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), digitálicos y/o vasodilatadores. La terapia solamente deberá iniciarse, si el paciente estuviera estabilizado con una terapia básica convencional durante por lo menos 4 semanas. Los pacientes descompensados deberán ser compensados de nuevo. Los pacientes con insuficiencia cardíaca severa, con depleción de sal y volumen, los ancianos o aquellos con una baja presión arterial básica deberán ser monitorizados durante aproximadamente 2 horas después de la primera dosis o después de un incremento de la dosis, puesto que puede ocurrir hipotensión. La hipotensión debido a una excesiva vasodilatación es tratada inicialmente reduciendo la dosis del diurético. Si los síntomas aun persistieran, podrá reducirse la dosis de cualquiera de los inhibidores de la ECA que se estuviera utilizando. Podrá reducirse aun más o discontinuarse temporalmente la dosis de carvedilol, de ser necesario. No deberá aumentarse de nuevo la dosis de carvedilol antes de los síntomas, debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o si la vasodilatación no estuviera bajo control.

Insuficiencia cardíaca congestiva crónica

En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puede ocurrir un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o retención de fluidos durante la titulación aumentando la dosis de carvedilol. Si ocurrieran tales síntomas, deberá aumentarse la dosis de los diuréticos y no deberá avanzarse con la dosis de carvedilol hasta que retorne la estabilidad clínica. Ocasionalmente, podrá ser necesario reducir la dosis de carvedilol; o, en casos raros, discontinuar temporalmente dicho medicamento. Tales episodios no impiden una titulación exitosa posterior de las dosis de carvedilol. Este medicamento deberá utilizarse con precaución en combinación con los glicósidos digitálicos, puesto que ambos compuestos retardan la conducción aurículoventricular.

Función renal en la insuficiencia cardíaca congestiva

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante la terapia con carvedilol en los pacientes con insuficiencia cardíaca y presión arterial baja (sistólica <100 mm Hg), enfermedad isquémica cardíaca y aterosclerosis generalizada; y/o insuficiencia renal subyacente. En los pacientes con insuficiencia cardíaca con estos factores de riesgo, deberá monitorizarse la función renal durante la titulación de las dosis de carvedilol. Si ocurriera un empeoramiento significativo de la función renal, deberá reducirse la dosis de carvedilol, o deberá discontinuarse la terapia.

Uso concomitante de digitálicos

Durante la administración concomitante de carvedilol y digitálicos, deberá tenerse en mente que tanto los digitálicos como carvedilol prolongan el tiempo de conducción aurículoventricular (ver la Sección 2.5.).

Otras advertencias con respecto a carvedilol y a los beta-bloqueadores en general.

Disfunción ventricular izquierda después de un infarto miocárdico agudo

Antes de iniciarse el tratamiento con carvedilol, el paciente deberá encontrarse clínicamente estable y deberá haber recibido un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) durante por lo menos las 48 horas precedentes; y la dosis del inhibidor de la ECA deberá haberse mantenido estable durante por lo menos las 24 horas precedentes.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Carvedilol deberá utilizarse con precaución en los pacientes con EPOC con un componente de broncoespasmo que no estén recibiendo una medicación por la vía oral o por la vía inhalatoria; y solamente si el beneficio potencial supera al riesgo potencial.

En los pacientes con una tendencia a desarrollar broncoespasmo, puede ocurrir dificultad respiratoria como resultado de un posible aumento en la resistencia de las vías aéreas. Los pacientes deberán ser monitorizados de cerca durante el inicio de la administración de carvedilol y durante la titulación aumentando las dosis de dicho medicamento; y deberá reducirse la dosis de carvedilol si se observara alguna evidencia de broncoespasmo durante el tratamiento.

Diabetes

Deberá tenerse cuidado con la administración de carvedilol a los pacientes con diabetes mellitus, puesto que los signos y síntomas precoces de hipoglicemia aguda pueden ser enmascarados o atenuados. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y diabetes, el uso de carvedilol puede estar asociado con un empeoramiento del control de la glucosa en sangre. En consecuencia, se requiere una monitorización cercana de los pacientes diabéticos que reciben carvedilol, a través de mediciones regulares de los niveles de la glucosa en sangre y con ajustes de los medicamentos antihiperglicemiantes de acuerdo con la necesidad (ver la Sección 2.5.).

Tirotoxicosis

Carvedilol puede enmascarar los síntomas y los signos de la tirotoxicosis.

Bradicardia

Carvedilol puede inducir bradicardia. Si la frecuencia del pulso del paciente disminuyera a menos de 55 latidos por minuto, deberá reducirse la dosis de carvedilol.

Uso concomitante de bloqueadores de los canales de calcio

Es necesaria una monitorización cuidadosa con electrocardiogramas y mediciones de la presión arterial en los pacientes que reciben una terapia concomitante con bloqueadores de los canales de calcio de tipo verapamil o diltiazem u otros medicamentos antiarrítmicos. Deberá evitarse la administración concomitante por la vía intravenosa (ver la Sección 2.5.).

Uso concomitante de cimetidina

Cimetidina deberá administrarse concomitantemente con carvedilol solamente con precaución, puesto que pueden incrementarse los efectos de carvedilol (ver la Sección 2.5.).

Lentes de contacto

Deberá advertirse a los usuarios de lentes de contacto acerca de la posibilidad de una menor producción de lágrimas.

Hipersensibilidad

Deberá tenerse cuidado al administrar carvedilol a los pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad serias y en aquellos que requieren una terapia de desensibilización, puesto que los beta-bloqueadores pueden aumentar tanto la sensibilidad hacia los alérgenos como la seriedad de las reacciones anafilácticas.

Psoriasis

Deberá tenerse precaución al prescribir beta-bloqueadores a los pacientes con psoriasis, puesto que pueden agravarse las reacciones en la piel.
Los pacientes con una historia de psoriasis asociada con una terapia con beta-bloqueadores deberán tomar carvedilol solamente después de haber considerado la relación de riesgo-beneficio.

Enfermedad vascular periférica

Carvedilol deberá utilizarse con precaución en los pacientes con enfermedad vascular periférica, puesto que los □-bloqueadores pueden precipitar o agravar los síntomas de la insuficiencia arterial.

Fenómeno de Raynaud

Carvedilol deberá emplearse con precaución en los pacientes afectados de trastornos de la circulación periférica (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud), puesto que puede ocurrir una exacerbación de los síntomas.

Metabolizadores pobres de debrisoquina

Los pacientes que se sabe son pobres metabolizadores de debrisoquina, deberán ser monitorizados de cerca durante el inicio de la terapia (ver la Sección 3.2. "Propiedades farmacocinéticas").

Bloqueo cardíaco de primer grado

Debido a su acción dromotrópica negativa, carvedilol deberá administrarse con precaución a los pacientes con un bloqueo cardíaco de primer grado.

Anestesia y cirugía mayor

Deberá tenerse precaución en los pacientes sometidos a cirugía general, debido a los efectos sinérgicos inotrópicos negativos de carvedilol y los medicamentos anestésicos. En consecuencia, deberá tenerse precaución con el empleo de ciertos medicamentos anestésicos. Sin embargo, los estudios más recientes sugieren un beneficio de los beta-bloqueadores en la prevención de la morbilidad cardíaca perioperatoria y una reducción de la incidencia de las complicaciones cardiovasculares.

Síndrome de abstinencia

Al igual que con otros beta-bloqueadores, carvedilol no deberá discontinuarse abruptamente. Ello se aplica en particular a los pacientes con enfermedad isquémica cardíaca. La terapia con carvedilol deberá discontinuarse gradualmente a lo largo de dos semanas; por ejemplo, reduciendo la dosis diaria a la mitad cada tres días. De ser necesario, deberá iniciarse al mismo tiempo una terapia de reemplazo para evitar las exacerbaciones de la angina pectoris.

Angina variante de Prinzmetal

Los agentes con una actividad beta-bloqueadora no selectiva pueden provocar dolor precordial en los pacientes con angina variante de Prinzmetal. No existe experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa-bloqueadora de carvedilol puede evitar tales síntomas. Sin embargo, deberá tenerse precaución en la administración de carvedilol a los pacientes en quienes se sospeche tengan la angina variante de Prinzmetal.

Feocromocitoma

En los pacientes con feocromocitoma, deberá iniciarse un agente alfa-bloqueador antes del empleo de cualquier agente beta-bloqueador. Si bien carvedilol posee actividades farmacológicas tanto alfa como beta bloqueadoras, no existe experiencia con su empleo en esta condición. En consecuencia, deberá tenerse precaución en la administración de carvedilol a los pacientes en quienes se sospeche tienen feocromocitoma.

Como existe experiencia clínica limitada, no deberá administrarse carvedilol en los pacientes con hipertensión lábil o secundaria, ortostatismo, enfermedad inflamatoria cardíaca aguda, obstrucción hemodinámicamente relevante de las válvulas cardíacas o del tracto de salida de las mismas, enfermedad arterial periférica terminal, tratamiento concomitante con antagonistas de los receptores α_1, o con agonistas de los receptores α_2.

Lactosa

Este producto medicinal contiene lactosa. Los pacientes con los raros problemas hereditarios de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deberán tomar este medicamento.

2.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Carvedilol es un substrato y es también un inhibidor de la glicoproteína P. En consecuencia, la biodisponibilidad de los medicamentos transportados por la glicoproteína P puede aumentar con la administración concomitante de carvedilol. Adicionalmente, la biodisponibilidad de carvedilol puede ser modificada por los inductores o por los inhibidores de la glicoproteína P.

Los inhibidores, al igual que los inductores de las isoenzimas CYP2D6 y CYP2C9 pueden modificar el metabolismo sistémico y/o presistémico de carvedilol en una forma estéreoselectiva, llevando a concentraciones plasmáticas aumentadas o disminuidas de R y S-carvedilol. Se presentan a continuación algunos ejemplos observados en los pacientes o en sujetos saludables, pero la lista no es exhaustiva.

Antiarrítmicos

Se han observado casos aislados de disturbios de la conducción, raramente con compromiso hemodinámico, en pacientes que toman carvedilol y diltiazem (oral), verapamil y/o amiodarona. Al igual que con los otros beta-bloqueadores, deberá realizarse una monitorización cuidadosa tomando electrocardiogramas y midiendo la presión arterial al administrar en forma concomitante bloqueadores de los canales de calcio del tipo verapamil y diltiazem, puesto que aumenta el riesgo de trastornos de la conducción aurículoventricular o el riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Deberá hacerse una monitorización cuidadosa al administrar concomitantemente carvedilol y un antiarrítmico de tipo I o amiodarona (oral). Se ha reportado bradicardia, arresto cardíaco y fibrilación ventricular poco después del inicio de un tratamiento con beta-bloqueadores en los pacientes que reciben amiodarona. Existe el riesgo de insuficiencia cardíaca en caso de una terapia concomitante con antiarrítmicos de tipo Ia o Ic por la vía intravenosa.

Amiodarona

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, amiodarona disminuyó la depuración de S-carvedilol, probablemente por una inhibición de la isoenzima CYP2C9. La concentración plasmática promedio de R-carvedilol no fue alterada. Consecuentemente, existe un riesgo potencial de un mayor bloqueo □ causado por una elevación de la concentración plasmática de S-carvedilol.

El tratamiento concomitante con guanetidina, metildopa y guanfacina puede llevar a una reducción adicional en la frecuencia cardíaca. Se recomienda hacer una monitorización de los signos vitales.

Dihidropiridinas

La administración de dihidropiridinas y carvedilol deberá realizarse bajo una supervisión cercana, puesto que se ha reportado insuficiencia cardíaca e hipotensión severa.

Nitratos

Mayores efectos hipotensores.

Digoxina

Las concentraciones de digoxina están aumentadas en alrededor de un 15% cuando se administran concomitantemente digoxina y carvedilol. Tanto digoxina como carvedilol retardan la conducción aurículoventricular. Se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de digoxina al iniciar, discontinuar o ajustar el tratamiento con carvedilol (ver la Sección 2.4.).

Otros medicamentos antihipertensivos

Carvedilol puede potenciar los efectos de otros agentes antihipertensivos administrados concomitantemente (por ejemplo, los antagonistas de los receptores $\alpha 1$) y los medicamentos con efectos colaterales antihipertensivos, tales como los barbitúricos, las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos, los agentes vasodilatadores y el alcohol.

Ciclosporina

Dos estudios realizados en pacientes sometidos a trasplante renal y de corazón que recibieron ciclosporina administrada por la vía oral han demostrado un aumento en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina después del inicio de un tratamiento con carvedilol. En alrededor de un 30% de los pacientes, tuvo que reducirse la dosis de ciclosporina para mantener las concentraciones de la misma dentro del rango terapéutico, en tanto que en el resto no se requirió hacer ningún ajuste. En promedio, se redujo la dosis de ciclosporina en alrededor de un 20% en estos pacientes. Debido a la amplia variación interindividual en los ajustes requeridos de las dosis, se recomienda monitorizar de cerca las concentraciones de ciclosporina después del inicio de la terapia con carvedilol y que las dosis de ciclosporina sean ajustadas de acuerdo con lo apropiado.

Estrógenos y corticosteroides

El efecto antihipertensivo de carvedilol está disminuido debido a la retención de agua y sodio.

Medicamentos que inducen o inhiben a las enzimas del sistema citocromo P450

Los pacientes que reciben medicamentos que inducen (por ejemplo, rifampicina y barbitúricos) o inhiben (por ejemplo, cimetidina, ketoconazol, fluoxetina, haloperidol, verapamil, eritromicina) la actividad de las enzimas del sistema citocromo P450 deberán ser monitorizados de cerca durante el tratamiento concomitante con carvedilol, puesto que las concentraciones séricas de carvedilol pueden ser reducidas por los inductores de las enzimas y aumentadas por los inhibidores de las mismas. Sin embargo, sobre la base del relativamente pequeño efecto de cimetidina sobre los niveles del medicamento carvedilol, la probabilidad de alguna interacción clínicamente importante es mínima.

Rifampicina

Rifampicina redujo las concentraciones plasmáticas de carvedilol en alrededor de un 70%. Cimetidina aumentó el área bajo la curva (AUC, area under the curve) en alrededor de un 30%, pero no causó cambios en la concentración máxima (Cmax). En un estudio realizado en 12 sujetos saludables, la administración de rifampicina disminuyó los niveles plasmáticos de carvedilol en alrededor de un 70%, más probablemente debido a la inducción de la glicoproteína P, llevando a una disminución de la absorción intestinal de carvedilol.

Fluoxetina

En un estudio randomizado y con un diseño cruzado realizado en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca, la administración concomitante de fluoxetina, un potente inhibidor de la isoenzima CYP2D6, dio como resultado una inhibición estéreoselectiva del metabolismo de carvedilol, con un aumento de 77% en el área bajo la curva del enantiómero R(+). Sin embargo, no se observó ninguna diferencia en los eventos adversos, en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca entre los grupos.

Simpaticomiméticos con efectos alfa-miméticos y beta-miméticos

Riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.

Ergotamina

Vasoconstricción aumentada.

Agentes bloqueadores neuromusculares

Aumento del bloqueo neuromuscular.

Interacciones farmacodinámicas

Insulina o agentes hipoglicemiantes orales

Los síntomas de hipoglicemia pueden ser enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Los agentes con propiedades β-bloqueadoras pueden aumentar el efecto reductor de los niveles del azúcar en sangre de la insulina y de los hipoglicemiantes orales. En consecuencia, en los pacientes que reciben insulina o que toman agentes hipoglicemiantes orales, se recomienda una monitorización regular de los niveles de glucosa en sangre.

Agentes depletadores de catecolaminas

Los pacientes que toman ambos agentes con propiedades β-bloqueadoras y un medicamento que pueda depletar las catecolaminas (por ejemplo, reserpina y los

inhibidores de la monoamino oxidasa) deberán ser observados de cerca en busca de signos de hipotensión y/o bradicardia severa.

Digoxina

El uso combinado de beta-bloqueadores y digoxina puede dar como resultado una prolongación aditiva del tiempo de conducción aurículoventricular (AV).

Verapamil, diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos

En combinación con carvedilol, pueden aumentar el riesgo de trastornos de la conducción aurículoventricular (ver la Sección 2.4.).

Clonidina

La administración concomitante de clonidina con agentes con propiedades β-bloqueadoras puede potenciar los efectos reductores de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Cuando fuera a terminar el tratamiento concomitante con agentes con propiedades □bloqueadoras y clonidina, primero deberá discontinuarse el agente β-bloqueador. Entonces, podrá discontinuarse la terapia con clonidina varios días más tarde, reduciendo gradualmente las dosis.

Bloqueadores de los canales de calcio

(Ver la Sección 2.4.). Se han observado casos aislados de trastornos de la conducción (raramente con un compromiso hemodinámico) cuando se administra carvedilol concomitantemente con diltiazem. Al igual que con otros agentes con propiedades □ bloqueadoras, si fuera a administrarse carvedilol por la vía oral con bloqueadores de los canales de calcio del tipo verapamil o diltiazem, se recomienda monitorizar a los pacientes tomando electrocardiogramas y midiendo la presión arterial.

Antihipertensivos

Al igual que con otros agentes con actividad β-bloqueadora, carvedilol puede potenciar la actividad de otros medicamentos administrados concomitantemente que tienen acción antihipertensiva (por ejemplo, los antagonistas de los receptores α1), o que tienen a la hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos, tales como los barbitúricos, las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos, los agentes vasodilatadores y el alcohol.

Agentes anestésicos

Se recomienda realizar una monitorización cuidadosa de los signos vitales durante la anestesia, debido a los efectos sinérgicos inotrópicos negativos y los efectos hipotensores de carvedilol y de los medicamentos anestésicos (ver la Sección 2.4.).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

El uso concurrente de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y bloqueadores beta-adrenérgicos puede dar como resultado un aumento en la presión arterial y reducir el control de la presión arterial.

Broncodilatadores beta-agonistas

Los beta-bloqueadores no cardioselectivos se oponen a los efectos broncodilatadores de los broncodilatadores beta-agonistas. Se recomienda hacer una monitorización cuidadosa de los pacientes

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

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

No existe experiencia clínica adecuada con carvedilol en mujeres gestantes. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a los efectos en el embarazo, en el desarrollo embrionario/fetal, en el parto y en el desarrollo postnatal. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Carvedilol no demostró ningún efecto teratogénico en estudios sobre reproducción realizados en animales, pero existe insuficiente evidencia clínica sobre su seguridad en las mujeres gestantes.

Los beta-bloqueadores reducen la perfusión placentaria, lo cual puede dar como resultado la muerte fetal y partos de bebés inmaduros y prematuros. Adicionalmente, pueden ocurrir reacciones adversas (especialmente hipoglicemia, bradicardia, depresión respiratoria e hipotermia) en el feto y en el neonato. Existe un mayor riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares en los neonatos durante

el periodo correspondiente. No deberá utilizarse carvedilol durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo potencial. Deberá interrumpirse el tratamiento 2 a 3 días antes de la fecha esperada del parto. Si ello no fuera posible, deberá monitorizarse al neonato durante sus primeros 2 a 3 días de vida.

Lactancia materna

Carvedilol es lipofílico; y de acuerdo con los resultados de los estudios realizados en animales que dan de lactar, carvedilol y sus metabolitos son excretados en la leche materna. En consecuencia, no se recomienda dar de lactar durante la administración de carvedilol.

2.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de los efectos de carvedilol en la capacidad de los pacientes para conducir o para operar maquinaria.

Debido a las reacciones individualmente variables (por ejemplo, mareos, cansancio), puede afectarse la capacidad para conducir, operar maquinaria o trabajar sin un apoyo firme. Ello se aplica particularmente al inicio del tratamiento, después de los aumentos de las dosis, al cambiar los productos a ser empleados; y en combinación con el alcohol.

2.8 Reacciones adversas

(a) Resumen del perfil de seguridad

La frecuencia de las reacciones adversas no es dependiente de la dosis, con la excepción de los mareos, la visión anormal y la bradicardia.

(b) Lista tabulada de las reacciones adversas

El riesgo de la mayoría de las reacciones adversas asociadas con carvedilol es similar a lo largo de todas las indicaciones.

Las excepciones se describen en la subsección (c).

Las categorías de frecuencia son las siguientes:

Muy comunes: ≥1/10

Comunes: ≥1/100 y <1/10

Poco comunes: ≥/1000 y <1/100

Raras: ≥/10,000 y <1/1000

Muy raras: <1/10,000

Infecciones e infestaciones

Comunes: Bronquitis, neumonía, infecciones del tracto respiratorio alto, infecciones del tracto urinario

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Comunes: Anemia, trombocitopenia[1]

Raras: Trombocitopenia[2], leucopenia

Trastornos del sistema inmune

Muy raros: Hipersensibilidad (reacción alérgica)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy comunes: Hiperglicemia[#], edema periférico[1], hipovolemia, retención de fluidos

Comunes: Ganancia de peso, hipercolesterolemia, control de la glucosa en sangre afectado (hiperglicemia, hipoglicemia) en los pacientes con diabetes preexistente

Raras: Edema periférico

Trastornos psiquiátricos

Comunes: depresión, humor deprimido

Poco comunes: Trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: Mareos*, [2], cefalea*

Comunes: Mareos[1]

Poco comunes: Presíncope, síncope, parestesias

Raros: Síncope*

Trastornos de los ojos

Muy comunes: Disminución de la producción de lágrimas (ojo seco), trastornos visuales[1]

Comunes: Deterioro visual, irritación de los ojos:

Muy raros: Trastornos visuales[2]
Trastornos cardíacos
Muy comunes: Bradicardia*, insuficiencia cardíaca
Comunes: Edema, hipervolemia, sobrecarga de fluidos
Poco comunes: Bloqueo aurículoventricular, angina pectoris
Raros: Agravamiento de la insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares
Muy comunes: Hipotensión, edema pedio, hipotensión ortostática*
Comunes: Hipotensión ortostática, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de la claudicación intermitente y fenómeno de Raynaud)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Comunes: Disnea, edema pulmonar, asma en los pacientes predispuestos
Raros: Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales
Muy comunes: Nauseas[1], diarrea[1], vómitos[1]
Comunes: Nauseas[2], diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal
Poco comunes: Estreñimiento
Raros: Vómitos[2]
Muy raros: Boca seca
Trastornos hepatobiliares
Muy raros: Aumentos en los niveles de la alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT) y gammaglutamil transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco comunes: Reacciones en la piel (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, lesiones que semejan psoriasis y liquen plano), alopecia
Muy raros: Reacciones adversas cutáneas severas (por ejemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica)
Raras: lesiones psoriásicas de la piel, las lesione existentes pueden agravarse.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Muy comunes: Dolor en los miembros
Comunes: Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios
Comunes: Insuficiencia renal y anormalidades de la función renal en los pacientes con enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente, trastornos de la micción
Muy raros: Incontinencia urinaria en las mujeres
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas
Muy comunes: Edema en los genitales
Poco comunes: Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración
Muy comunes: Astenia (fatiga)*, edema
Comunes: Dolor
*Estas reacciones ocurren en particular al inicio del tratamiento
[#]Hiperglicemia (en los pacientes con diabetes mellitus) (ver la Sección 2.4.).
[1]En los pacientes con insuficiencia cardíaca
[2]En los pacientes con hipertensión y angina
(c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Los mareos, el síncope, el dolor de cabeza y la astenia usualmente son leves y tienen una mayor probabilidad de ocurrir al inicio del tratamiento.
En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puede ocurrir un empeoramiento de dicha condición y retención de fluidos durante la titulación aumentando la dosis de carvedilol (ver la Sección 2.4.).
La insuficiencia cardíaca es un evento adverso comúnmente reportado tanto en los pacientes que reciben placebo como en los tratados con carvedilol (14.5% y 15.4%, respectivamente, en los pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto miocárdico agudo).

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal con la terapia con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y presión arterial baja, enfermedad cardíaca isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente (ver la Sección 2.4.).
Como clase, los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos pueden causar que una diabetes latente se torne manifiesta, que una diabetes manifiesta se agrave; y que la contrarregulación de la glucosa en sangre sea inhibida.
Carvedilol puede causar incontinencia urinaria en las mujeres, la cual se resuelve con la discontinuación del medicamento.
Se han reportado como reacciones adversas raras insuficiencia renal aguda y trastornos de la función renal en pacientes con aterosclerosis generalizada y/o deterioro de la función renal. La frecuencia de las reacciones adversas no es dependiente de la dosis, con la excepción de los mareos, los trastornos visuales, la bradicardia y el agravamiento de la insuficiencia cardíaca.
Puede disminuir la contractilidad cardíaca durante la titulación de las dosis, pero ello es raro.
Las reacciones adversas muy raras incluyen a las siguientes: angina, bloqueo auriculoventricular y exacerbaciones de los síntomas en los pacientes que sufren claudicación intermitente o el fenómeno de Raynaud.
Los beta-bloqueadores no selectivos en particular también pueden dar como resultado que una diabetes latente se torne manifiesta, que una diabetes manifiesta se agrave y que el control de la glucosa en sangre se vea afectado. Es posible que ocurran trastornos leves del balance de la glucosa; sin embargo, estos no son comunes durante el tratamiento con carvedilol.
Reporte de las sospechas de reacciones adversas
Es importante el reporte de las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Ello permite una monitorización continua del equilibrio de riesgo/beneficio del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten todas las sospechas de reacciones adversas.
-Comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa que no se encuentre descrita en este inserto.

2.9 Sobredosis y tratamiento

Síntomas y signos

En caso de una sobredosis, puede ocurrir hipotensión severa, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y arresto cardíaco. También pueden ocurrir problemas respiratorios, broncoespasmo, vómitos, trastornos de la conciencia y convulsiones generalizadas

Tratamiento

Adicionalmente al tratamiento general de soporte, deberán monitorizarse y corregirse los parámetros vitales, de ser necesario, bajo condiciones de cuidados intensivos.
Puede utilizarse atropina en casos de bradicardia excesiva, a la vez que se recomienda emplear glucagon para apoyar la función ventricular, o simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina). Si se requiriera un efecto inotrópico positivo, deberá considerarse el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE, phosphodiesterase). Si la vasodilatación periférica dominara el perfil de la intoxicación, entonces deberá administrarse norepinefrina o noradrenalina con una monitorización continua de la circulación. En caso ocurra bradicardia resistente a los medicamentos, deberá iniciarse una terapia con el uso de un marcapaso.

Para el broncoespasmo, deberán administrarse β-simpaticomiméticos (en aerosol o por la vía intravenosa), o podrá administrarse aminofilina por la vía intravenosa en una inyección lenta o en infusión. En caso ocurran convulsiones, se recomienda una inyección lenta de diazepam o de clonazepam por la vía intravenosa.
En los casos de sobredosis severas con síntomas de shock, deberá continuarse con el tratamiento de soporte durante un periodo lo suficientemente prolongado; esto es, hasta que la condición del pacientes se haya estabilizado, puesto que se espera

una prolongación de la vida media de eliminación y la redistribución de carvedilol desde los compartimientos más profundos.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Carvedilol es un beta-bloqueador no selectivo y vasodilatador, el cual reduce la resistencia vascular periférica mediante un bloqueo selectivo de los receptores alfa-1 y suprime al sistema renina-angiotensina mediante un bloqueo beta no selectivo. Se reduce la actividad de la renina plasmática y es rara la retención de fluidos.

Carvedilol no posee una actividad simpaticomimética intrínseca (ISA, intrinsic sympathomimetic activity). Al igual que propanolol, posee propiedades estabilizadoras de las membranas.

Carvedilol es un racemato de dos estereoisómeros. Se encontró que ambos enantiómeros poseen una actividad de bloqueo alfa-adrenérgico en modelos animales. El bloqueo no selectivo de los adrenorreceptores $beta_1$ y $beta_2$ es atribuido principalmente al enantiómero S(-).

Se han demostrado en estudios *in vitro* y en ensayos animales *in vivo*, así como en una serie de tipos de células humanas las propiedades antioxidantes de carvedilol y de sus metabolitos.

Efectos farmacodinámicos

Propiedades antihipertensivas

En los pacientes hipertensos, una reducción en la presión arterial no está asociada con un aumento concomitante en la resistencia periférica, tal como se ha observado con los agentes beta-bloqueadores puros. La frecuencia cardíaca se reduce ligeramente. El volumen de salida se mantiene inalterado. El flujo sanguíneo renal y la función renal permanecen normales, al igual que el flujo sanguíneo periférico; en consecuencia, raramente se observa frialdad en las extremidades, algo que se ve a menudo con otros beta-bloqueadores. En los pacientes hipertensos, carvedilol aumenta la concentración plasmática de noradrenalina (norepinefrina).

Insuficiencia cardíaca

En el tratamiento prolongado de los pacientes con angina, se ha observado que carvedilol posee un efecto anti-isquémico y que alivia el dolor. Los estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga y la postcarga ventricular. En los pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca congestiva, carvedilol posee un efecto favorable en la hemodinámica y en la fracción de eyección ventricular izquierda, así como en las dimensiones de dicha cavidad cardíaca.

Carvedilol no posee un efecto negativo en el perfil lipídico en el suero o en los electrolitos séricos. La proporción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, high density lipoproteins) y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, low density lipoproteins) se mantiene normal.

3.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de carvedilol administrado por la vía oral es aproximadamente 25%. Los niveles plasmáticos máximos (pico) se alcanzan aproximadamente a 1 hora después de su administración. En los pacientes con una hidroxilación lenta de debrisoquina, las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentaron hasta 2–3 veces en comparación con los metabolizadores rápidos de debrisoquina. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad, aunque se retrasa el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima. Carvedilol es un compuesto altamente lipofílico.

Distribución

Aproximadamente un 98% a un 99% de carvedilol se une a las proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución es aproximadamente 2 Litros/Kg.

Biotransformación

El efecto del primer pasaje después de la administración por la vía oral es aproximadamente 60–75%.
Se ha encontrado que carvedilol es metabolizado extensivamente a diversos metabolitos, los cuales son eliminados principalmente en la bilis. Carvedilol es metabolizado en el hígado, principalmente mediante la oxidación y glucuronidación de los anillos aromáticos. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenol producen tres metabolitos activos con actividad beta-bloqueadora. En comparación con carvedilol, estos tres metabolitos activos poseen un débil efecto vasodilatador. Sobre la base de los estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenol posee una actividad beta-bloqueadora 13 veces más potente que la de carvedilol. Sin embargo, las concentraciones de los metabolitos en los seres humanos son aproximadamente 10 veces menores que las de carvedilol. Dos de los metabolitos hidroxicarbazol de carvedilol son potentes antioxidantes, con una potencia 30 a 80 veces mayor en comparación con carvedilol.
Eliminación
La vida media promedio de eliminación de carvedilol fluctúa entre 6 a 10 horas. La depuración plasmática es aproximadamente 590 mL/minuto. La eliminación es principalmente por la vía biliar. La ruta primaria de excreción de carvedilol es a través de las heces. Una porción menor es eliminada a través de los riñones, como metabolitos.
Linealidad
Existe una correlación lineal entre la dosis y las concentraciones plasmáticas.
Ancianos
La farmacocinética de carvedilol es afectada por la edad; los niveles plasmáticos de carvedilol son aproximadamente un 50% mayores en los ancianos en comparación con los sujetos jóvenes.
Pacientes con deterioro hepático
En un estudio realizado en pacientes con cirrosis hepática, la biodisponibilidad de carvedilol fue cuatro veces mayor y el nivel plasmático máximo (pico) fue cinco veces más elevador; y el volumen de distribución fue tres veces mayor en comparación con los sujetos saludables.
Pacientes con deterioro renal
En algunos de los pacientes hipertensos con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina en 20–30 mL/minuto) o severa (depuración de creatinina <20 mL/minuto), se observó un incremento de aproximadamente 40–55% en las concentraciones plasmáticas de carvedilol en comparación con los pacientes con una función renal normal. Sin embargo, se registró una gran variación en los resultados.

4. DATOS FARMACEUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina tipo 101, Lactosa monohidratada, Povidona, Crospovidona, Dioxido de silicio coloidal, Color FD&C Amarillo N°6 (C.I. 15985), Estearato de magnesio, Agua purificada.

4.2 Incompatibilidades

No se han reportado.

4.3 Información relacionada a la Fecha de expiración.

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

4.5 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento

Ninguna especial.

5. FABRICANTE

SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A. – Colombia
Para: WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A. – Colombia

6. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO
Sanofi-Aventis del Perú S.A.