

Nomb. Producto: CARVEMOX® 6.25-12.5-25 mg	Presentación: PROSPECTO
Cód. Interno: 320439-001	Pharmacode: 20438
Cód. EAN: OBRA 56 - 60 g	
Sustrato: 1	
Tintas CMYK: Reflex blue C	
Tintas Pantone: NO	
Barriz: NO	
Troquel: NO	Fto. Ab. 240 x 190 mm
Aprobación: 14/01/2021	

O.T. 3307

Classic
Diseño & Fotografía

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 betabloqueantes, 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 sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis de carvedilol puede provocar hipotensión y bradicardia severa, seguidas por insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, infarto de miocardio, paro cardíaco, broncoespasmo, convulsiones, vómitos.

Se indica lavado gástrico o la inducción del vómito tempranos después de la ingestión, colocar al paciente en decúbito y tratar la bradicardia con atropina y/o glucagón. La hipotensión excesiva debe tratarse administrando soluciones electrolíticas intravenosas con adrenalina. El broncoespasmo debe tratarse con salbutamol u otros β_2 -agonistas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología (CIAT), tel. 1722.

PRESENTACIÓN

CARVEMOX® 6,25 mg, CARVEMOX® 12,5 mg y CARVEMOX® 25 mg

Envases conteniendo 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

NO DEJE MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



CARVEMOX® 6.25 - 12.5 - 25
CARVEDILOL 6.25 mg - 12.5 mg - 25 mg

Control médico recomendado
Industria uruguaya

Comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

	CARVEMOX® 6.25	CARVEMOX® 12.5	CARVEMOX® 25
Carvedilol	6.25 mg	12.5 mg	25 mg
Excipientes	c.s	c.s	c.s.
Contiene lactosa.			

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo. Antianginoso. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III/NYHA).

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial leve y moderada. Angina de pecho estable. Insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III/NYHA).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión arterial y angina de pecho

La dosis inicial recomendada en los adultos es de 12.5 mg. una vez por día, durante los dos primeros días. Luego se sugiere administrar 25 mg. una vez por día.

Si fuere necesario modificar la dosis, ello debe realizarse con intervalos no menores de 15 días. La dosis máxima recomendada en los adultos es de 50 mg. diarios, administrados en una o dos tomas diarias.

Los comprimidos deben ser tomados con abundante líquido, preferentemente con las comidas.

Para discontinuar la terapia con carvedilol, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de dos semanas, para evitar por fenómeno rebote la hipertensión arterial.

En los pacientes de edad avanzada se recomienda una dosis inicial de 12.5 mg. y si fuere necesario puede aumentarse hasta un máximo de 50 mg. diarios, en dosis única o dividida en dos tomas.

Insuficiencia cardíaca congestiva

La dosis de carvedilol debe ser individualizada y el paciente controlado estrictamente.

Antes de administrar carvedilol, deben establecerse previamente las dosis requeridas de diuréticos, digitálicos e IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).

Dosis inicial de carvedilol: 3,125 mg. dos veces al día, durante 14 días. Si al cabo de este lapso la misma fue bien tolerada (controlando la frecuencia cardíaca, presión arterial y los efectos adversos) y respetando siempre un intervalo mayor de dos semanas, aumentar primero a una dosis de 6.25 mg. dos veces por día y luego a una dosis de 12.5 mg. dos veces por día. La dosis puede ser incrementada hasta 25 mg. dos veces por día o hasta el máximo tolerado.

En los pacientes con peso menor a 85 kg., el máximo recomendado es de 25 mg dos veces por día, y en los que pesan más de 85 kg., de 50 mg. dos veces por día.

Antes de indicar un aumento de la dosis, el paciente debe ser evaluado respecto a los síntomas y signos respecto al grado de insuficiencia cardíaca y de vasodilatación periférica que presenta. En la mayoría de los casos, la retención hídrica responde a los diuréticos y eventualmente a la disminución de la dosis de carvedilol. Cuando el tratamiento se suspende durante más de 2 semanas, para reiniciarlo administrar 6.25 mg./día y luego realizar la titulación de la dosis como se indicó previamente.

Ante una vasodilatación intensa indeseada, disminuir la dosis del diurético, si los síntomas continúan, la de los IECA y si aún fuere necesario, la del carvedilol, hasta la desaparición o disminución de los síntomas.

No han sido establecidas la seguridad y tolerancia en pacientes menores de 18 años.

Pacientes con insuficiencia renal y crónicas en hemodiálisis

No requieren modificación de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Como el carvedilol se metaboliza en el hígado, la dosis debe ser ajustada en estos pacientes.

Pacientes pediátricos

No han sido establecidas la eficacia y seguridad en niños.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a los componentes de CARVEMOX®. Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado, bradicardia severa (menos de 45-50 latidos por minuto), hipotensión arterial sistólica severa (< 85 mm. Hg.), shock, insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV-NYHA), shock cardiogénico, enfermedad del nódulo sinusal, asma bronquial, antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Compromiso funcional hepático.

ADVERTENCIAS

Teratogenicidad, carcinogenicidad, compromiso de la fertilidad

No existen evidencias de efectos teratogénicos y carcinogénicos.

Los estudios de experimentación en conejos han demostrado que el carvedilol atraviesa la barrera placentaria y manifiesta efectos embriotóxicos que no se conocen en humanos.

Estas características se deben tener en cuenta cuando se administra carvedilol a mujeres embarazadas, o a mujeres que tomando carvedilol quedarán embarazadas.



PRECAUCIONES

Se recomienda especial precaución y control de la insuficiencia cardíaca antes de administrar carvedilol, mediante la utilización de digitálicos, diuréticos e IECA, teniendo en cuenta que los digitálicos y el carvedilol retardan la conducción aurículo-ventricular.

El tratamiento con β-bloqueantes puede agravar los síntomas de las vasculopatías periféricas.

Asimismo, el carvedilol puede enmascarar síntomas de hipertiroidismo y de hipoglucemia aguda en los diabéticos. Los pacientes que reciben carvedilol, especialmente los ancianos, pueden sufrir mareos e hipotensión postural.

Se recomienda precaución para conducir vehículos u operar maquinarias, especialmente cuando se titula la medicación o cuando se ingieren bebidas alcohólicas.

El carvedilol es metabolizado ampliamente en el hígado, recomendándose ajustar la dosis en quienes presentan compromiso funcional hepático. No es necesario ajustar las dosis en los insuficientes renales o en los pacientes en diálisis. Como ocurre con otros β-bloqueantes, se recomienda discontinuar el tratamiento en forma gradual (7-10 días disminuyendo el 50% de la dosis recibida cada 3 días), controlando las actividades físicas del paciente para evitar el agravamiento de su insuficiencia coronaria.

Embarazo y lactancia

Carvedilol puede provocar distrés perinatal y neonatal con bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, hipoglucemia e hipotermia. Por este potencial riesgo para el feto, no está recomendado en mujeres embarazadas o que amamantan.

Interacciones con otras drogas

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 fármacos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (p.ej. antagonistas de los receptores alfa,) u ocasionen hipotensión 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 fármacos 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: Un estudio *in vitro* con microsomas hepáticos humanos 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 aleatorizado, 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 acti-

vidad beta-bloqueante en los pacientes que reciben una administración concomitante de carvedilol y rifampicina.

Interacciones farmacodinámicas

Insulina y antidiabéticos 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 fármacos con propiedades betabloqueantes y fármacos depresores de catecolaminas (p.ej. reserpina, y los inhibidores de la monoaminooxidasa IMAO) se han observado signos de hipotensión y/o bradicardia severa.

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 fármacos que presentan una actividad beta-bloqueante, es importante someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial al administrarle conjuntamente antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos. Estos fármacos no deberían administrarse conjuntamente por vía intravenosa.

Clonidina: La administración concomitante de clonidina con medicamentos con propiedades betabloqueantes, 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 betabloqueante, 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 necesario la monitorización de los signos vitales durante la anestesia.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): 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 beta-agonistas: Los betabloqueantes 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.

Tabla 1. Reacciones adversas de medicamentos en ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente
	Trombocitopenia	Rara
	Leucopenia	Muy rara
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca	Muy frecuente
	Bradicardia	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente
	Sobrecarga de fluidos	Frecuente
	Bloqueo auriculoventricular	Poco frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos oculares	Alteraciones de la visión	Frecuente
	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
	Estornudo	Frecuente
Trastornos hepatobilares	Dolor	Muy rara
	Aumento de albúmina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamilo transferasa (GGT)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara
Infecciones e infestaciones	Neurinia	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 frecuente
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	Diarrea	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente
	Astma en pacientes predispuestos	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Conjestión nasal	Rara
	Reacciones cutáneas (p.ej. exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, reacciones posvasculares y lesiones cutáneas tipo líquen plano).	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	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

