

PROYECTO DE PROSPECTO

CORUBIN®
CARVEDILOL
Comprimidos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa: Cada comprimido de 6,25 mg contiene: Carvedilol: 6,250 mg; Croscarmelosa sódica: 2,910 mg; Celulosa microcristalina PH 200: 49,050 mg; Lactosa monohidrato CD: 40,380 mg; Dióxido de silicio coloidal: 0,240 mg; Óxido de hierro amarillo: 0,200 mg; Estearato de magnesio: 0,970 mg. Cada comprimido de 12,5 mg contiene: Carvedilol: 12,5 mg; Croscarmelosa sódica: 2,810 mg; Celulosa microcristalina PH 200: 44,120 mg; Lactosa monohidrato CD: 39,000 mg; Dióxido de silicio coloidal: 0,230 mg; Óxido de hierro amarillo: 0,300 mg; Óxido de hierro rojo: 0,100 mg; Estearato de magnesio: 0,940 mg. Cada comprimido de 25 mg contiene: Carvedilol: 25,0 mg; Croscarmelosa sódica: 2,610 mg; Celulosa microcristalina PH 200: 34,910 mg; Lactosa monohidrato CD: 36,390 mg; Dióxido de silicio coloidal: 0,220 mg; Estearato de magnesio: 0,870 mg.

Acción Terapéutica: Betabloqueante no selectivo con acción vasodilatadora. Antihipertensivo, antianginoso, tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-III NYHA).

Acción Farmacológica:

No ha sido establecido el mecanismo preciso por el cual el betabloqueo produce efecto antihipertensivo.

En humanos se ha demostrado actividad betabloqueante, mostrando que el carvedilol reduce el gasto cardíaco en sujetos normales, reduce la taquicardia inducida por ejercicio o isoproterenol, y reduce la taquicardia ortostática refleja. El efecto betabloqueante significativo se observa dentro de la hora de administrado el carvedilol. En humanos se ha demostrado actividad alfabloqueante, observándose que el carvedilol atenúa el efecto presor de la fenilefrina, produce vasodilatación, y reduce la resistencia vascular periférica. Estos efectos contribuyen a la reducción de la presión arterial y usualmente se evidencian a los 30 minutos de la administración.

Debido a la actividad alfabloqueante del carvedilol, la presión arterial desciende más en bipedestación que en posición supina; y pueden ocurrir síntomas de hipotensión postural (1,8%) incluyendo síncope, en raras ocasiones. En los casos en que ha ocurrido hipotensión postural luego de la administración oral de carvedilol, ésta ha sido transitoria; y es poco común cuando el medicamento se administra junto con las comidas a las dosis de inicio recomendadas y se controla estrictamente el incremento de la dosis.

En pacientes hipertensos con función renal normal, dosis terapéuticas de carvedilol disminuyen la resistencia vascular renal sin alterar el filtrado glomerular ni el flujo plasmático renal. Los cambios observados en la excreción de sodio, potasio, ácido úrico y fósforo en pacientes hipertensos con función renal normal fueron similares a los observados luego de la administración de placebo.

CORUBIN® tiene escaso efecto en los niveles plasmáticos de catecolaminas, aldosterona o electrolitos; pero cuando es administrado por un mínimo de 4 semanas reduce significativamente la concentración de renina plasmática e incrementa los niveles de péptido natriurético atrial.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, dos estudios controlados con placebo compararon los efectos hemodinámicos agudos del carvedilol con las mediciones basales, en 59 y 49 pacientes –respectivamente- con IC clase II-IV NYHA en tratamiento con diuréticos, inhibidores de la ECA y digital. Se observaron reducciones significativas en la presión arterial sistémica, la presión arterial pulmonar, la presión de enclavamiento capilar pulmonar (presión wedge) y frecuencia cardíaca. Los efectos iniciales en el gasto cardíaco, el volumen sistólico y la resistencia vascular sistémica fueron pequeños y variables.

Estos estudios midieron nuevamente los efectos hemodinámicos a las 12–14 semanas. El carvedilol redujo significativamente la presión arterial sistémica, la presión arterial pulmonar, la presión en la aurícula derecha, la resistencia vascular periférica, y la frecuencia cardíaca, mientras que se incrementó el volumen sistólico.

Entre 839 pacientes con IC grado II-III (NYHA) tratados durante 26 a 52 semanas en 4 estudios controlados con placebo en los Estados Unidos, la fracción de eyección (FE) ventricular izquierda promedio –medida por radionucleidos- se incrementó en 9 unidades FE (%) en pacientes tratados con carvedilol 25-50 mg dos veces diarias, y en sólo 2 unidades FE en los pacientes tratados con placebo. Los efectos del carvedilol sobre la fracción de eyección fueron relacionados a la dosis. Dosis de 6.25 mg, 12.5 mg y 25 mg dos veces al día se asociaron a incrementos de la FE -corregidos contra placebo- de 5, 6 y 8 unidades FE, respectivamente. Cada uno de estos resultados fueron estadísticamente significativos.

Farmacocinética:

El carvedilol es rápida y extensamente absorbido luego de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 25-35 % debido a un importante metabolismo hepático de primer paso. Luego de la administración oral, el valor medio aparente de vida media de eliminación del carvedilol es de 7 a 10 horas. La concentración plasmática alcanzada es proporcional a la dosis administrada. Cuando se administra junto con alimentos el índice de absorción se enlentece, lo cual se evidencia por un retardo en el tiempo requerido para alcanzar los niveles pico plasmáticos, sin diferencia significativa en el grado de biodisponibilidad. Ingerir CORUBIN® con el alimento minimiza el riesgo de hipotensión ortostática.

El carvedilol es extensamente metabolizado. Luego de la administración oral de carvedilol marcado radiactivamente en voluntarios sanos, el carvedilol fue responsable de sólo el 7 % de la radiactividad total del plasma, medida por el área bajo la curva (ABC). Menos del 2 % de la dosis se excreta sin cambios en la orina.

El carvedilol se metaboliza primariamente por oxidación del anillo aromático y glucuronización. Los metabolitos oxidados son posteriormente metabolizados por conjugación via glucuronización y sulfatación. Los metabolitos del carvedilol se excretan primariamente en las heces, por vía biliar. La demetilación y la hidroxilación del anillo fenólico produce tres metabolitos activos con actividad betabloqueante. Basado en estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenil es aproximadamente 13 veces más potente betabloqueante que el carvedilol.

Comparado con el carvedilol, los tres metabolitos exhiben una débil actividad vasodilatadora. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos son una décima parte de la del carvedilol, y tienen una farmacocinética similar al compuesto madre.

El carvedilol sufre un metabolismo de primer paso estereo-selectivo, siendo los niveles plasmáticos de R(+) carvedilol 2 a 3 veces más altos que los de S(-)carvedilol luego de la administración oral en sujetos sanos. El valor medio aparente de vida media de

eliminación del R(+)-carvedilol es de 5 a 9 horas, comparado con 7 a 11 hs para el enantiómero S(-).

Las principales enzimas P450 responsables del metabolismo tanto del R(+)-carvedilol como del S(-)-carvedilol en los microsomas hepáticos humanos son el CYP2D6 y CYP2C9 y en menor medida CYP3A4, 2C19, 1A2, y 2E1. Se cree que la CYP2D6 es la principal enzima para la 4'- y 5'-hidroxilación del carvedilol, con una posible participación de la 3A4. Se piensa que la CYP2C9 es la de mayor importancia en la vía de O-metilación del S(-)-carvedilol.

El carvedilol está sujeto a los efectos del polimorfismo genético, siendo que los metabolizadores lentos de debrisoquina (marcador para citocromo P450 2D6) exhiben niveles plasmáticos 2 a 3 veces superiores de R(+)-carvedilol comparados con los metabolizadores rápidos. Por el contrario, los niveles plasmáticos de S(-)-carvedilol aumentan sólo un 20-25 % en los metabolizadores lentos,, indicando que este enantiómero se metaboliza en menor grado por el citocromo P450 2D6 que el R(+)-carvedilol. La farmacocinética del carvedilol no parece alterarse en los metabolizadores lentos de mefenitoína (pacientes con déficit de citocromo P450 2C19). El carvedilol tiene más de un 98 % de unión a proteínas, principalmente albúmina. La unión a proteínas plasmáticas es independiente de la concentración por sobre el rango terapéutico. El carvedilol es un compuesto básico y lipofílico, con un volumen de distribución -en estado de equilibrio- de aproximadamente 115 L, indicando una sustancial distribución en el espacio extravascular. El clearance plasmático muestra un rango de 500 a 700 ml/min.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC): Las concentraciones plasmáticas de carvedilol y sus enantiómeros en estado de equilibrio se incrementan proporcionalmente en el rango de dosis de 6.25 a 50 mg en pacientes con ICC. Comparado con las personas sanas, los pacientes con ICC tuvieron un incremento de los valores medios de ABC y de los valores de Cmax de carvedilol y sus enantiómeros; con más de 50% al 100% en los valores más elevados, observados en 6 pacientes con insuficiencia cardíaca grado IV NYHA. Los valores medios de vida media de eliminación terminal de carvedilol fueron similares a los observados en personas sanas.

Indicaciones :

Insuficiencia cardíaca (IC):

CORUBIN® está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a severa, por miocardiopatía o de etiología isquémica.

Generalmente se administra junto con diuréticos e inhibidores de la ECA, para aumentar la sobrevida y disminuir el riesgo de hospitalización. Puede ser utilizado en pacientes que no toleran los inhibidores de la ECA, y puede ser indicado en pacientes que estén o no recibiendo digital, hidralazina o terapia con nitritos.

Hipertensión arterial :

CORUBIN® está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Puede ser indicado como terapia única o en combinación con otros agentes antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos.

Posología y Forma de Administración :

Insuficiencia cardíaca :

La dosis debe ser individualizada y controlada cuidadosamente por el médico tratante durante la titulación.

Se recomienda minimizar la retención hidrosalina antes del inicio de tratamiento con CORUBIN®.

La dosis recomendada de inicio es de 3,125 mg dos veces al día durante dos semanas. Los pacientes que toleren esta dosis pueden aumentar la dosis de manera progresiva a 6,25, 12,5 y 25 mg dos veces al día, en intervalos sucesivos de al menos dos semanas. Si las dosis altas no son toleradas, los pacientes deberían mantenerse con dosis inferiores. La dosis máxima de 50 mg dos veces diarias ha sido administrada a pacientes de más de 85 kg de peso corporal con IC leve a moderada.

Debe advertirse al paciente que el inicio del tratamiento y -en menor grado- los incrementos de la dosis pueden acompañarse de síntomas transitorios de vértigo o mareo (y raramente síncope) durante la primera hora después de la administración de la dosis, de manera tal que durante dicho período debería evitar situaciones como la conducción de vehículos o tareas riesgosas, donde estos síntomas podrían provocar accidentes o lesiones. Adicionalmente, CORUBIN® podría ingerirse con los alimentos, para disminuir su velocidad de absorción.

Los síntomas por vasodilatación en general no requieren tratamiento, pero puede ser útil separar el momento de la administración de CORUBIN® de la dosis del inhibidor de la ECA, o aún reducir transitoriamente la dosis del inhibidor de la ECA. La dosis de CORUBIN® no debería aumentarse hasta que los síntomas de agravamiento de insuficiencia cardíaca o vasodilatación se hayan estabilizado.

La retención hidrosalina -con o sin agravamiento transitorio de los síntomas de insuficiencia cardíaca- debería tratarse con un aumento de la dosis de diuréticos.

Si el paciente presentara bradicardia (frecuencia cardíaca menor a 55 latidos por minuto), debería reducirse la dosis de CORUBIN®.

Los episodios de vértigo o retención hidrosalina durante el inicio del tratamiento con CORUBIN® pueden en general solucionarse sin discontinuar el tratamiento, y no impiden una posterior respuesta favorable ni la titulación exitosa de la dosis de carvedilol.

Hipertensión Arterial :

La dosis debe ser individualizada. La dosis recomendada de inicio de CORUBIN® es de 6,25 mg dos veces al día. Si esta dosis es tolerada -utilizando como guía la presión sistólica en posición de pie medida alrededor de una hora después de la administración oral-, la misma puede mantenerse por 7 a 14 días., y luego aumentarse a 12,5 mg dos veces al día si es mg. CORUBIN® debería administrarse junto con las comidas, para disminuir su velocidad de absorción si fuera necesario, utilizando el mismo parámetro para evaluar la tolerancia. Esta dosis de 12,5 mg debería también mantenerse por 7 a 14 días antes de aumentar a 25 mg dos veces diarias si es necesario y es tolerado. El efecto antihipertensivo máximo de CORUBIN® se observa dentro de los 7 a 14 días. La dosis diaria total no debería exceder los 50 mg en una o dos tomas diarias. La administración conjunta con un diurético puede producir un efecto aditivo y exagerar el componente ortostático de la acción del carvedilol.

CORUBIN® no debería administrarse a pacientes con deterioro hepático severo.

Contraindicaciones

CORUBIN® está contraindicado en :

- pacientes con asma bronquial o condiciones asociadas a hiperreactividad bronquial
- bloqueo AV de segundo o tercer grado
- enfermedad del nodo sinusal
- bradicardia severa -a menos que el paciente tenga colocado un marcapasos definitivo-
- shock cardiogénico
- IC descompensada requiriendo terapia inotrópica intravenosa

No se recomienda administrar CORUBIN® en pacientes con deterioro hepático evidente. CORUBIN® está contraindicado en pacientes con alergia al carvedilol.

Advertencias

Lesión Hepática: Raramente ha ocurrido lesión hepática leve –confirmada por reexposición– por el tratamiento de la hipertensión arterial con carvedilol. Estudios controlados en pacientes hipertensos han mostrado una incidencia de alteraciones de la función hepática en el 1.1% (13 de 1142) de los pacientes en tratamiento con carvedilol y 0.9% (4 de 462) de aquellos que recibían placebo. Un paciente que recibía carvedilol en un estudio controlado con placebo debió suspender el tratamiento por anormalidades de la función hepática.

En estudios controlados realizados en pacientes con ICC –principalmente leve a moderada– la incidencia de alteraciones de la función hepática comunicada fue de 5% (38 de 765 pacientes) en el grupo tratado con carvedilol, y 4.6% (20 de 437 pacientes) en aquellos que recibían placebo. Tres pacientes tratados con carvedilol (0.4%) y dos que recibían placebo (0.5%) suspendieron el ensayo por deterioro de la función hepática. De manera similar, en un estudio controlado con placebo a largo plazo en IC severa, no se comunicaron diferencias en la incidencia de anormalidades de la función hepática entre los pacientes tratados con carvedilol y el grupo placebo. Ningún paciente en tratamiento con carvedilol debió suspender el estudio, y sólo uno en el grupo placebo (0.09%) debió retirarse por hepatitis. Adicionalmente, los pacientes tratados con carvedilol tuvieron valores de transaminasas hepáticas más bajos que aquellos que recibían placebo, posiblemente a causa de que la mejoría de la función cardíaca debida al carvedilol producía una menor congestión hepática y/o una mejoría del flujo hepático.

El daño hepático ha sido reversible, y se ha observado luego de tratamientos cortos o prolongados, con mínima sintomatología clínica. No se ha comunicado ninguna muerte debida a trastornos hepáticos en asociación con el uso de carvedilol.

Al primer signo o síntoma de disfunción hepática (prurito, orina oscura, anorexia persistente, ictericia, molestia en el hipocondrio derecho o síntomas gripales inexplicados) deben realizarse exámenes de laboratorio apropiados. Si los análisis muestran evidencias de daño hepático o ictericia, el tratamiento con carvedilol debe ser suspendido y no reiniciarse.

Enfermedad Vascular Periférica: Los fármacos betabloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica. Debe tenerse precaución en dichos individuos.

Anestesia y Cirugía Mayor: Si el tratamiento con carvedilol se continúa en el perioperatorio, se debe guardar especial cuidado cuando se utilicen anestésicos que pueden deprimir la función miocárdica, como el éter, el ciclopropano y el tricloroetileno.

Diabetes e Hipoglucemia: En general, los betabloqueantes pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de hipoglucemia, particularmente la taquicardia. Los betabloqueantes no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por insulina, y retardar la recuperación de los niveles de glucosa sérica. Los pacientes que sufren hipoglucemia espontánea y los pacientes diabéticos en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina deben ser advertidos de esta posibilidad. En pacientes con ICC, existe algún riesgo de empeoramiento de la hiperglucemia (ver PRECAUCIONES)

Tirotoxicosis: Los fármacos betabloqueantes pueden enmascarar los signos clínicos de hipertiroidismo, como la taquicardia. La suspensión brusca de un betabloqueante

puede ser seguida de una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo, y puede precipitar una tormenta hipertiroidea.

Precauciones

Generales :

Debido a que CORUBIN® posee actividad betabloqueante, el tratamiento no debería suspenderse abruptamente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. En su lugar, debería discontinuarse paulatinamente en el curso de una o dos semanas, siempre que ello fuera posible.

En ensayos clínicos, el carvedilol causó bradicardia en aproximadamente el 2 % de los pacientes hipertensos, y el 9 % de los pacientes con ICC. Si la frecuencia del pulso disminuye a menos de 55 latidos por minuto, debe reducirse la dosis de carvedilol.

En ensayos clínicos de IC –mayormente leve a moderada-, se observó hipotensión e hipotensión postural en el 9,7 % y síncope en el 3,4 % de los pacientes tratados con carvedilol; contra un 3,6 % y 2,5% -respectivamente- de los pacientes tratados con placebo. El riesgo de estos eventos fue más alto durante los primeros 30 días de tratamiento, correspondiendo al período de titulación y ajuste de la dosis; y fue causa de discontinuación del tratamiento en el 0,7 % de los pacientes tratados con carvedilol y en el 0,4 % de los pacientes del grupo placebo.

En un estudio a largo plazo, controlado con placebo, en pacientes con IC severa (COPERNICUS), la hipotensión e hipotensión postural ocurrieron en el 15,1 %, y el síncope en el 2,9 % de los pacientes con IC en tratamiento con carvedilol, mientras que en los pacientes que recibían placebo se observaron en el 8,7 % y el 2,3 % de los casos, respectivamente. Estos eventos produjeron la discontinuación del tratamiento en el 1,1 % de los pacientes tratados con carvedilol, y del 0,8 % de los pacientes que recibían placebo.

La hipotensión postural se observó en el 1,8 % y el síncope en el 0,1 % de los pacientes hipertensos, especialmente luego de la primera dosis o en el momento de incrementar la misma, y fue causa de discontinuación del tratamiento en el 1 % de los casos.

Para disminuir la probabilidad de síncope o hipotensión excesiva, el tratamiento debería iniciarse con 3,125 mg dos veces diarias para pacientes con IC, y 6,25 mg dos veces diarias para pacientes hipertensos. Los incrementos de dosis deben realizarse lentamente, y el medicamento debería ingerirse con las comidas.

El uso de carvedilol en pacientes con ICC ha producido raramente deterioro de la función renal. Los pacientes en riesgo parecen ser aquellos con baja presión arterial (menos de 100mmHg de TA sistólica), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa, y/o insuficiencia renal subyacente. La función renal retornó al estado previo al suspender el tratamiento con carvedilol. En estos pacientes se recomienda controlar la función renal durante la titulación de la dosis, suspendiendo el tratamiento o reduciendo la dosis si se presenta alguna alteración de la función renal.

Durante la titulación de la dosis de carvedilol puede producirse agravamiento de la IC, o bien retención hidrosalina. Si esto ocurriera la dosis de CORUBIN® no debe aumentarse hasta que la situación clínica se estabilice, y se debería aumentar la dosis de diuréticos. Ocasionalmente es necesario disminuir la dosis de CORUBIN®, o discontinuarlo transitoriamente. Estos eventos no impiden la titulación exitosa ni la respuesta favorable al tratamiento con CORUBIN®. En un estudio controlado con placebo sobre pacientes con IC severa, el agravamiento observado de la IC durante los primeros tres meses de tratamiento fue de un grado similar con carvedilol que con placebo. Cuando el tratamiento se prolongó más allá de los tres meses, el empeoramiento de la IC fue comunicado menos frecuentemente en el grupo tratado

con carvedilol que en el grupo placebo. El empeoramiento de la IC observado durante un tratamiento a largo plazo está más probablemente relacionado a la enfermedad subyacente que al tratamiento con carvedilol.

En pacientes portadores de un feocromocitoma, antes de utilizar un agente betabloqueante debe indicarse un alfa bloqueante. Si bien el carvedilol tiene actividad tanto alfa como betabloqueante, no hay experiencia sobre su utilización en este contexto clínico. Por ello, se recomienda tomar precauciones al administrar carvedilol en pacientes en los cuales se sospeche la presencia de un feocromocitoma.

Los fármacos con acción betabloqueante no selectiva pueden provocar dolor anginoso en pacientes con angina variante de Prinzmetal. No existe experiencia con el carvedilol en estas circunstancias, si bien su actividad alfa bloqueante puede prevenir dichos síntomas. Se debe tomar precauciones al administrar CORUBIN® a pacientes sospechosos de tener angina de Prinzmetal.

En pacientes portadores de ICC con diabetes, la terapia con carvedilol puede llevar a un empeoramiento de la hiperglucemia, que responde a la intensificación de la terapia hipoglucemiante. Se recomienda controlar la glucemia al inicio del tratamiento con carvedilol, cuando se hagan ajustes de la dosis, o al suspender el tratamiento.

Riesgo de Reacción Anafiláctica

Los pacientes con historia de reacción anafiláctica severa pueden ser más reactivos a una nueva exposición al alérgeno –ya sea accidental, diagnóstica o terapéutica– cuando están en tratamiento con betabloqueantes. Estos pacientes pueden no responder a las dosis de epinefrina que se utilizan comúnmente para tratar la reacción anafiláctica.

Broncoespasmo de etiología no alérgica (bronquitis crónica, enfisema)

Los pacientes portadores de hiperreactividad bronquial no deben, en general, recibir betabloqueantes. Sin embargo, en pacientes que no toleran o no responden a otros antihipertensivos, CORUBIN® puede ser usado con gran precaución. Si esto ocurre, es prudente utilizar la dosis más baja posible de manera que la inhibición sobre los beta-agonistas endógenos o exógenos sea mínima.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con IC, se incluyó a los portadores de hiperreactividad bronquial que no requerían tratamiento broncodilatador oral o inhalatorio. En estos casos, se recomienda utilizar carvedilol con precaución. Las recomendaciones de dosificación deben ser cumplidas cuidadosamente, y la dosis debería disminuirse ante cualquier evidencia de broncoespasmo durante el período de titulación.

Interacciones Medicamentosas

Inhibidores de CYP2D6, metabolizadores lentos de debrisoquina : las interacciones de carvedilol con los inhibidores potentes del CYP2D6 como la quinidina, fluoxetina, paroxetina y propafenona no han sido estudiadas, pero puede esperarse que estas drogas aumenten los niveles del R(+) enantiómero del carvedilol. (ver FARMACOCINÉTICA). Los análisis retrospectivos de los efectos colaterales observados en los ensayos clínicos en los metabolizadores lentos 2D6, mostraron una mayor incidencia de mareo durante la etapa de titulación de dosis, presumiblemente por el efecto vasodilatador de las mayores concentraciones del enantiómero R(+) alfabloqueante.

Agentes deplecionantes de catecolaminas: los pacientes que reciben betabloqueantes y alguna droga deplecionante de catecolaminas, como la reserpina o los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) deben ser observados cuidadosamente en búsqueda de signos de hipotensión y/o bradicardia severa.

Clonidina: la administración concomitante de clonidina con un betabloqueante puede potenciar el efecto hipotensor y bradicardizante. Cuando se decida discontinuar el tratamiento combinado, en primer término debe suspenderse el betabloqueante. La clonidina puede discontinuarse algunos días después, disminuyendo gradualmente la dosis.

Ciclosporina: se observaron modestos incrementos en la concentración media de ciclosporina –tomada en el momento del “valle”- en 21 pacientes con trasplante renal que cursaban un rechazo vascular crónico. En aproximadamente un 30 % de ellos, la dosis de ciclosporina debió ser reducida para mantener las concentraciones dentro del rango terapéutico, en el resto no se requirieron ajustes de la dosis. En promedio, la dosis debió reducirse un 20%. Debido a la gran variabilidad interindividual en el ajuste de dosis requerido, se recomienda controlar estrechamente la concentración de ciclosporina luego de comenzado el tratamiento con CORUBIN®, y ajustar la dosis de ciclosporina según necesidad.

Digoxina: cuando se administra conjuntamente con carvedilol, la concentración de digoxina aumenta en un 15 %. Tanto la digoxina como el carvedilol enlentecen la conducción AV. Por ello, se recomienda controlar la concentración de digoxina cuando se inicie, ajuste o suspenda la administración de CORUBIN®.

Inductores e inhibidores del metabolismo hepático: la rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de carvedilol en un 70 %. La cimetidina aumenta el ABC en un 30 %, sin cambios en la C_{max} .

Bloqueantes cálcicos: se han observado casos aislados de trastornos de conducción cardíaca –raramente con compromiso hemodinámico- durante la co-administración de carvedilol y diltiazem. Como ocurre con otros betabloqueantes, en la administración de CORUBIN® con bloqueantes cálcicos como el verapamilo o el diltiazem se recomienda controlar el ECG y la presión arterial

Insulina o hipoglucemiantes orales: los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina o los agentes orales. Por ello, en pacientes en tratamiento con alguna de estas drogas se recomienda controlar regularmente la glucemia.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad:

En estudios en ratas durante dos años, recibiendo carvedilol a dosis de 75 mg/kg/día (12 veces la dosis máxima recomendada en humanos –DMRH- considerando la relación mg/m²) o en ratones recibiendo hasta 200 mg/kg/día (16 veces la DMRH), no se ha evidenciado efecto carcinogénico.

El carvedilol no mostró efecto mutagénico alguno en una batería de exámenes de genotoxicidad, incluyendo el ensayo de mutagenicidad de Ames, el ensayo CHO/HGPRT, y los test de micronúcleo de hamster –in vitro- y de linfocitos humanos para clastogenicidad.

En dosis de más de 200 mg/kg/día (más de 32 veces la DMRH) el carvedilol produjo trastornos de la fertilidad en ratas adultas. El umbral de dosis en el cual no se observó toxicidad evidente o alteraciones de la fertilidad fue de 60 mg/kg/día (10 veces la DMRH)

Embarazo

Efectos teratogénicos: Categoría C. Los estudios realizados en ratas y conejos preñados revelaron alteraciones en el desarrollo fetal, en ratas a dosis de 300 mg/kg/día (50 veces la DMRH) y en conejos a dosis de 75 mg/kg/día (25 veces la DMRH). Estos efectos no se observaron por debajo de los 60 mg/kg/día (10 veces la DMRH) en ratas y 15 mg/kg/día (5 veces la DMRH) en conejos.

No hay estudios controlados en humanos, por lo que CORUBIN® debe utilizarse en el embarazo sólo cuando a juicio del médico el beneficio justifique el potencial riesgo fetal.

Lactancia

Estudios en ratas han demostrado que el carvedilol y sus metabolitos –como otros betabloqueantes- atraviesan la placenta y se excretan en la leche.

En humanos, no se sabe si la droga se elimina en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche y por la posibilidad de efectos adversos serios por la acción del betabloqueante en el lactante –especialmente bradicardia- se debe considerar la suspensión de la lactancia o bien la suspensión del tratamiento, considerando la importancia del tratamiento para la madre.

Los efectos de otros alfa y betabloqueantes incluyen distress perinatal y neonatal.

Uso en Pediatría :

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

Uso en Geriatría:

De los 765 pacientes con ICC asignados con carvedilol en un ensayo clínico norteamericano, 31 % (235) eran de 65 años de edad o mayores. De los 1156 pacientes asignados con carvedilol en un estudio a largo plazo controlado con placebo en IC severa, 47 % (547) eran de 65 años o más. Entre los 3025 pacientes tratados con carvedilol en ensayos mundiales en ICC, 42 % eran de 65 años de edad o mayores. No hubo diferencias notables en la eficacia ni en la incidencia de efectos adversos entre el grupo de pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

De los 2065 pacientes hipertensos tratados con carvedilol en ensayos clínicos norteamericanos, 21 % (436) eran de 65 años de edad o mayores. De los 3722 pacientes tratados con carvedilol en los ensayos clínicos a escala mundial, 24 % eran de 65 años o más. Con la excepción de los mareos (con una incidencia de 8.8 % en el anciano vs. 6 % en los más jóvenes) no hubo eventos en los cuales la incidencia en el grupo de mayor edad excediera en más de un 2 % a la incidencia observada en el grupo más joven.

Se observaron resultados similares en la vigilancia post-marketing sobre 3328 pacientes, de los cuales aproximadamente un 20 % tenía 65 años o más de edad.

Reacciones Adversas:

Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC):

Se ha evaluado la seguridad del carvedilol en ICC en más de 3000 pacientes de todo el mundo, de los cuales más de 2100 participaron en estudios clínicos controlados con placebo. Aproximadamente el 60 % de la población tratada recibió carvedilol por un mínimo de 6 meses, y un 30 % lo recibió por un período de al menos 12 meses. El perfil de efectos adversos que experimentaron los pacientes portadores de ICC con carvedilol fue concordante con la farmacología de la droga y el estado de salud de los pacientes. En ensayos norteamericanos en IC leve a moderada que compararon un tratamiento con carvedilol en dosis diarias de hasta 100 mg (n=765) contra placebo (n=437), 5,4 % de los pacientes tratados con carvedilol interrumpieron el tratamiento por efectos adversos, mientras lo mismo hicieron un 8 % de los pacientes que recibían placebo. En otro estudio clínico multinacional en ICC (COPERNICUS) que comparó carvedilol en dosis diarias de hasta 50 mg (n=1156) con placebo (n=1133), 9,4 % de los pacientes tratados interrumpieron el tratamiento por efectos adversos, mientras en el grupo placebo el índice suspensiones fue del 11.2 %.

La tabla siguiente muestra los efectos adversos comunicados en pacientes con IC leve a moderada enrolados en los ensayos clínicos norteamericanos controlados con placebo. Se muestran los efectos adversos que ocurrieron más frecuentemente en los pacientes tratados que en el grupo placebo, con una incidencia mayor del 2 % independientemente de la causalidad. La exposición media al tratamiento en ambos grupos (carvedilol o placebo) fue de 6.33 meses.

Efectos Adversos (% de aparición y % de abandono de tratamiento) que se presentaron más frecuentemente con carvedilol que con placebo en pacientes con IC leve a moderada enrolados en ensayos clínicos norteamericanos (incidencia > 2%, independientemente de la causalidad)				
	Efectos Adversos		Abandono del tratamiento	
	<i>Carvedilol</i> (n=765) % aparición	Placebo (n=437) % aparición	<i>Carvedilol</i> (n=765) % abandono	Placebo (n=437) % abandono
Sistema Nervioso Autónomo				
Aumento de la sudoración	3	2	--	--
Cuerpo en General				
Fatiga	24	22	0.7	0.7
Dolor	9	8	--	0.2
Aumento de los niveles de digoxina	5	4	--	0.2
Edema generalizado	5	3	--	--
Hinchazón	4	2	--	--
Fiebre	3	2	--	--
Edema de miembros inferiores	2	--	0.1	0.2
Aparato Cardiovascular				
Bradicardia	9	1	0.8	--
Hipotensión	9	3	0.4	0.2
Bloqueo AV	3	1	--	--
Sistema Nervioso Central				
Mareos	32	19	0.4	--
Cefalea	8	7	0.3	--
Aparato Gastrointestinal				
Diarrea	12	6	0.3	--
Náuseas	9	5	--	--
Vómitos	6	4	0.1	--
Metabolismo				
Hiperglucemia	12	8	0.1	--
Aumento de peso	10	7	0.1	0.5
Aumento del BUN	6	5	0.3	0.2
Aumento del NPN	6	5	0.3	0.2
Hipercolesterolemia	4	3	--	--
Aparato Musculoesquelético				
Artralgia	6	5	0.1	0.2
Sistema Inmunológico				
Infección	2	1	--	--
Aparato Respiratorio				

Sinusitis	5	4	--	--
Bronquitis	5	4	--	0.2
Aparato Excretor				
Hematuria	3	2	--	--
Sentidos				
Visión anormal	5	2	0.1	--

Además de los efectos adversos de la tabla, se comunicaron también : astenia, dolor torácico, fallo cardíaco, síncope, hipertensión, dolor abdominal, flatulencia, anorexia, dispepsia, palpitaciones, extrasístoles, gota, hiperkalemia, deshidratación, dorsalgia, mialgias, artritis, angina de pecho, insomnio, depresión, anemia, infección del tracto respiratorio superior, infección viral, disnea, tos, rales, faringitis, rinitis, rash, infección urinaria y calambres en las piernas, pero su incidencia fue igual a superior en el grupo placebo.

Los siguientes adversos fueron comunicados con una frecuencia de más del 1 %, pero menos del 2 %, y más frecuentemente con carvedilol en ensayos clínicos norteamericanos controlados con placebo en pacientes con IC leve a moderada.

Incidencia: >1% a ≤ 2%

Cuerpo en general: Alergia, malestar, hipovolemia.

Aparato Cardiovascular: Sobrecarga de líquidos, hipotensión postural, agravamiento de angor pectoris.

Sistema Nervioso Central y Periférico: Hipoestesia, vértigo, parestesias.

Aparato Gastrointestinal: Melenas, periodontitis.

Hígado y Vías Biliares: Aumento de TGO, aumento de TGP, aumento de la fosfatasa alcalina.

Metabolismo: Hiperuricemia, hipoglucemia, hiponatremia, glucosuria, hipervolemia.

Coagulación: Disminución de protrombina, púrpura, trombocitopenia.

Psiquiatría: Somnolencia.

Aparato Reproductor: Impotencia.

Aparato Urinario: Insuficiencia renal, albuminuria.

La tabla siguiente muestra los efectos adversos comunicados en pacientes con IC severa enrolados en el ensayo COPENICUS. Se muestran los efectos adversos que ocurrieron más frecuentemente en el grupo tratado que en el grupo placebo con una incidencia mayor al 2 %, independientemente de su causalidad. La permanencia media en el estudio fue de 10.4 meses, para ambos grupos.

Efectos Adversos (% de aparición y % de abandonos del tratamiento) que ocurrieron más frecuentemente con carvedilol que con placebo en el ensayo COPENICUS (incidencia > 2 %, independientemente de la causalidad)				
	Efectos Adversos		Abandonos del tratamiento	
	<i>Carvedilol</i> (n=1.156) % aparición	Placebo (n=1.133) % aparición	<i>Carvedilol</i> (n=1.156) % abandono	Placebo (n=1.133) % abandono
Cuerpo en General				
Astenia	11	9	0.4	0.7
Infección	3	2	--	--
Dorsalgia	3	1	--	--
Aparato Cardiovascular				

Hipotensión	14	8	0.6	0.4
Bradicardia	10	3	0.6	--
Síncope	8	5	0.4	0.4
Angina de pecho	6	4	0.1	0.1
Hipertensión	3	2	--	0.1
Aparato Gastrointestinal				
Diarrea	5	3	0.3	--
Nauseas	4	3	--	0.1
Metabolismo				
Aumento de peso	12	11	0.1	0.1
Edema periférico	7	6	0.2	0.1
Edema generalizado	6	5	0.2	0.2
Hiperglucemia	5	3	0.0	0.1
Hiperkalemia	3	2	0.2	0.1
Aumento de creatinina	3	1	--	0.1
Sistema Nervioso				
Mareos	24	17	1.3	0.6
Cefalea	5	3	--	0.1
Aparato Respiratorio				
Infección Respiratoria Alta	14	13	0.1	--
Aumento de la tos	5	4	0.1	0.2
Rales	4	2	0.1	--
Sentidos				
Visión borrosa	3	2	0.2	0.1

Además de los efectos adversos de la tabla, se comunicaron además: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, trastornos vasculares periféricos, angina inestable y taquicardia ventricular, dolor abdominal, dolor en las extremidades, anemia, gota, hipokalemia, disnea, bronquitis, edema pulmonar, neumonía, anormalidades de la función renal e infección urinaria; con una incidencia igual o mayor en los pacientes del grupo placebo.

Los siguientes efectos adversos se comunicaron con una incidencia mayor del 1 % pero menor del 2 %, pero más frecuentemente con carvedilol en el ensayo COPERNICUS.

Incidencia >1% a ≤ 2%

Aparato Cardiovascular: Palpitaciones, hipotensión postural.

Metabolismo: Diabetes mellitus, aumento de la GGT, pérdida de peso.

Aparato Musculoesquelético: Calambres musculares

Sistema Nervioso: Parestesias.

Aparato Respiratorio: Sinusitis.

Aparato Urogenital: Insuficiencia renal.

Los índices de efectos adversos fueron generalmente similares a lo largo de los distintos subgrupos demográficos (hombres-mujeres, ancianos-adultos jóvenes)

Experiencia Post-comercialización

Se han comunicado raros casos de anemia aplásica cuando el carvedilol se administró junto con otras drogas asociadas con este efecto adverso.

Hipertensión

El carvedilol se evaluó en cuanto a su seguridad en hipertensión en más de 2193 pacientes en estudios norteamericanos y 2976 pacientes en ensayos internacionales. Aproximadamente el 36 % de la población total tratada recibió carvedilol por un mínimo de 6 meses. En general, el carvedilol fue bien tolerado en dosis de hasta 50 mg/día. La mayor parte de los efectos adversos informados fueron de intensidad leve a moderada. En ensayos clínicos norteamericanos realizados comparando directamente la monoterapia con carvedilol en dosis de hasta 50 mg (n=1142) contra placebo (n=462), suspendieron el tratamiento el 4.9 % de los pacientes tratados y el 5,2 % de los pacientes del grupo placebo. Si bien no existieron diferencias globales en los índices de abandono de tratamiento, éste fue más frecuente en el grupo carvedilol, debido a hipotensión postural (1% vs. 0%). La incidencia global de efectos adversos en los estudios clínicos norteamericanos se incrementó con el aumento de la dosis de carvedilol. Para un efecto adverso en particular, esto sólo pudo distinguirse en el caso del mareo, que incrementó su frecuencia de 2 % a 5 % cuando la dosis total diaria aumentó de 6,25 a 50 mg.

La tabla muestra los efectos adversos hallados en ensayos clínicos norteamericanos realizados en hipertensión, con una incidencia de más del 1 %, independientemente de la causalidad, y que además fueron más frecuentes en el grupo tratado que en el grupo placebo.

Efectos Adversos en ensayos clínicos norteamericanos controlados con placebo. Incidencia igual o superior al 1 %, independientemente de la causalidad. Índices de abandono del tratamiento relacionado a efectos adversos.

	Efectos Adversos		Abandono de tratamiento	
	<i>Carvedilol</i> (n=1.142) % aparición	<i>Placebo</i> (n=462) % aparición	<i>Carvedilol</i> (n=1.142) % abandono	<i>Placebo</i> (n=462) % abandono
Aparato Cardiovascular				
Bradicardia	2	--	0.4	--
Hipotensión Postural	2	--	1.0	--
Edema periférico	1	--	0.2	--
Sistema Nervioso Central				
Mareo	6	5	0.4	1.3
Insomnio	2	1	--	0.2
Aparato Gastrointestinal				
Diarrea	2	1	0.1	--
Sangre				
Trombocitopenia	1	--	--	--
Metabolismo				
Hipertrigliceridemia	1	--	--	--
Sistema Inmunológico				
Infección Viral	2	1	--	--
Aparato Respiratorio				
Faringitis	2	1	--	--
Aparato Urinario				
Infección Urinaria	2	1	--	--

Otros efectos adversos comunicados fueron: dolor abdominal, dorsalgia, dolor torácico, edema, dispepsia, disnea, fatiga, cefalea, náuseas, dolor, rinitis, somnolencia e

infección del tracto respiratorio superior; con una incidencia igual o superior en el grupo placebo que en el grupo tratado.

Los siguientes efectos adversos no mencionados arriba fueron comunicados como posible o probablemente relacionados al carvedilol en estudios abiertos mundiales, o estudios controlados con carvedilol en pacientes con hipertensión o ICC.

Incidencia >0.1% a ≤ 1%

Aparato Cardiovascular: Taquicardia, isquemia periférica..

Sistema Nervioso Central y Periférico: Hipokinesia.

Aparato Gastrointestinal: Bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas (0,2% de los pacientes hipertensos y 0,4% de los pacientes con IC suspendieron el tratamiento por incremento de las enzimas hepáticas, ver Advertencias – lesión hepática).

Psiquiatría: Nerviosismo, trastornos del sueño, agravamiento de la depresión, problemas de concentración, pensamientos anormales, paroniria, labilidad emocional.

Aparato Respiratorio: Asma bronquial (ver Contraindicaciones).

Aparato Reprodutor: Varones: disminución de la libido.

Piel y Anexos: Prurito, rash eritematoso, rash maculopapular, rash psoriasiforme, reacción de fotosensibilidad.

Sentidos: Tinnitus.

Aparato Urinario: Aumento de la frecuencia miccional.

Sistema Nervioso Autónomo: Sequedad de boca, aumento de la sudoración.

Metabolismo: hipokalemia, hipertrigliceridemia.

Sangre: Anemia, leucopenia.

Los índices de efectos adversos fueron generalmente similares a lo largo de los distintos subgrupos demográficos (hombres-mujeres, ancianos-adultos jóvenes)

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados en menos del 0.1%, aunque son potencialmente importantes: bloqueo AV completo, bloqueo de rama, isquemia miocárdica, trastorno cerebrovascular, convulsiones, migraña, neuralgia, paresia, reacción anafilactoide, alopecia, dermatitis exfoliativa, amnesia, hemorragia gastrointestinal, broncoespasmo, edema pulmonar, disminución de la audición, alcalosis respiratoria, aumento del BUN, disminución de las HDL, pancitopenia y linfocitos atípicos.

Otros efectos adversos ocurrieron esporádicamente en pacientes aislados, y no pueden ser distinguidos de la propia enfermedad o de medicaciones concurrentes.

El tratamiento con carvedilol no se ha asociado con cambios clínicamente significativos en los exámenes de laboratorio de rutina en pacientes hipertensos. No se observaron cambios relevantes en el potasio sérico, glucosa sérica en ayuno, triglicéridos totales, colesterol total, colesterol HDL, ácido úrico, BUN o creatinina.

Sobredosificación

La sobredosis de carvedilol puede causar hipotensión severa, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden presentarse problemas respiratorios severos, broncoespasmo, vómitos, episodios de pérdida de conciencia y convulsiones generalizadas.

El paciente debe ser colocado en posición acostada, y si fuera necesario, mantenerlo en observación bajo condiciones de cuidados intensivos. El lavado gástrico o el vómito inducido pueden ser de utilidad si la ingestión del medicamento es reciente.

Pueden administrarse los siguientes medicamentos:

Para bradicardia excesiva : atropina, 2 mg IV. Para apoyar la función cardiovascular : glucagon, 5 a 10 mg IV en 30 segundos, seguido por una infusión de 5 mg/h;

simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina, adrenalina) en dosis acordes a peso corporal y al resultado obtenido. Si predomina la vasodilatación, puede ser necesario administrar adrenalina o noradrenalina con control continuo de la condición hemodinámica. En casos de bradicardia refractaria al tratamiento, podría considerarse la posibilidad de marcapaseo. En caso de broncoespasmo, podrían utilizarse beta-agonistas (en aerosol o IV) o aminofilina. Para el tratamiento de las convulsiones se recomienda la inyección IV lenta de diazepam o clonazepam. En los casos de intoxicación severa en donde hay síntomas de shock, el tratamiento debe mantenerse por un lapso suficiente teniendo en cuenta las 7 a 10 hs de vida media del carvedilol.

Se han comunicado casos de sobredosis con carvedilol –solo o en combinación con otras drogas-. Las cantidades ingeridas en algunos casos superaron los 1000 mg. Los síntomas experimentados incluyeron hipotensión y bradicardia. Se indicó tratamiento standard de soporte y las personas se recuperaron.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Clínicas Gral. San Martín : (011) 4961-6001

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: (011) 4941-8650

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 658-7777

Conservación:

Mantener en lugar fresco (15°C - 30°C), protegido de la luz, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Presentación:

CORUBIN® 6,25 mg:

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60 comprimidos.

CORUBIN® 12,5 mg:

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60 comprimidos.

CORUBIN® 25 mg:

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60 comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por

el Ministerio de Salud. Certificado N°

Dr. LAZAR y Cía. S. A. Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5855

B1606ARI Carapachay

Directora Técnica:

Daniela A. Casas, Farm. y Bioq.

Fecha revisión del prospecto: 7/2/2005

