

Bidecar 3,125/6,25/12,5/25/50

Carvedilol

3,125 / 6,25 / 12,5 / 25 / 50 mg

Bidecar CR 10 / 20 / 40 / 80

Carvedilol fosfato

10 / 20 / 40 / 80 mg



Baliarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina

Comprimidos Ranurados
Cápsulas de Liberación Controlada

FORMULA:

Bidecar 3,125

Cada comprimido ranurado contiene: Carvedilol 3,125 mg.
Excipientes: dióxido de silicio coloidal, Ludipress, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Bidecar 6,25

Cada comprimido ranurado contiene: Carvedilol 6,25 mg.
Excipientes: dióxido de silicio coloidal, Ludipress, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Bidecar 12,5

Cada comprimido ranurado contiene: Carvedilol 12,5 mg.
Excipientes: dióxido de silicio coloidal, óxido de hierro amarillo, Ludipress, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Bidecar 25

Cada comprimido ranurado contiene: Carvedilol 25 mg.
Excipientes: dióxido de silicio coloidal, óxido de hierro pardo, Ludipress, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Bidecar 50

Cada comprimido ranurado contiene: Carvedilol 50 mg.
Excipientes: Cellactose 80, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, talco, estearato de magnesio, laca amarillo de quinolina, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Bidecar CR 10

Cada cápsula de liberación controlada contiene: Carvedilol fosfato 10 mg.
Excipientes: Methocel K100 M, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, c.s.p. 1 cápsula.

Bidecar CR 20

Cada cápsula de liberación controlada contiene: Carvedilol fosfato 20 mg.
Excipientes: Methocel K100 M, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, c.s.p. 1 cápsula.

Bidecar CR 40

Cada cápsula de liberación controlada contiene: Carvedilol fosfato 40 mg.
Excipientes: Methocel K4M, fosfato de calcio dibásico dihidrato, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, c.s.p. 1 cápsula.

Bidecar CR 80

Cada cápsula de liberación controlada contiene: Carvedilol fosfato 80 mg.
Excipientes: Methocel K100 LV CR, Methocel K4M, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, c.s.p. 1 cápsula.

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo. Antianginoso. Bloqueante α y β - adrenérgico.

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, como monoterapia o en asociación con agentes antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos (Véase Interacciones medicamentosas).

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva leve a severa (clase II-IV/ NYHA) de origen isquémico o cardiomiopático en conjunción con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA.

Se puede prescribir carvedilol a pacientes que no toleren ningún inhibidor de la ECA y, también, a pacientes tratados o no, con digitálicos, hidralazina o nitratos.

Tratamiento de la cardiopatía isquémica.

Indicado para la reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables con disfunción ventricular izquierda post-infarto de miocardio (fracción de eyección \leq 40% con o sin insuficiencia cardíaca sintomática).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA:

El carvedilol es un agente betabloqueante no selectivo con actividad antagonista α_1 -adrenérgica. Se compone de una mezcla racémica de dos estereoisómeros en la cual el S(-) enantiómero presenta actividad bloqueante de los receptores β -adrenérgicos y ambos enantiómeros R(+) y S(-) actividad α - adrenérgica.

Carvedilol reduce la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación, generada por bloqueo selectivo de receptores α_1 , y suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante el bloqueo β . El carvedilol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y, como el propranolol, posee una débil acción estabilizante de membrana.

A través de su acción β -bloqueante reduce el gasto cardíaco en los sujetos normales, disminuye la taquicardia inducida por el ejercicio físico y reduce la taquicardia ortostática refleja.

Estudios clínicos han demostrado que el equilibrio entre la vasodilatación y el betabloqueo que proporciona carvedilol produce los siguientes efectos:

En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total, como se observa con β -bloqueantes puros. La frecuencia cardíaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como la función renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico no se altera significativamente, razón por la cual es raro observar extremidades frías.

A causa de la actividad bloqueante alfa-1 se verifica un mayor descenso de la presión sanguínea estando la persona de pie que estando acostada y pueden ocurrir síntomas de hipotensión postural (1,8%), incluyendo raros casos de síncope. En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de carvedilol disminuyen la resistencia vascular renal sin cambio en la tasa de filtración glomerular ni en el flujo plasmático renal. Los cambios producidos en la excreción del sodio, el potasio, el ácido úrico y el fósforo, en pacientes hipertensos con función renal normal, resultaron similares después de la administración de carvedilol o de placebo. El carvedilol tiene poco efecto sobre las catecolaminas plasmáticas, la aldosterona del plasma o los niveles de electrolitos, pero disminuye notablemente la actividad de la renina plasmática cuando se administra durante al menos cuatro semanas. También incrementa los niveles de péptido natriurético auricular.

En pacientes con cardiopatía isquémica, estudios hemodinámicos han demostrado que carvedilol reduce la precarga y la precarga ventriculares.

En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca congestiva, carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinámica (reducción de la presión sanguínea sistémica, de la presión de la arteria pulmonar,

de la presión auricular derecha, de la resistencia vascular sistémica y de la frecuencia cardíaca, e incremento del volumen sistólico) y ha mejorado el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, siendo este último efecto dosis dependiente. En un estudio clínico doble ciego, más de 1900 pacientes con infarto de miocardio reciente y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección \leq 40% con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca) fueron randomizados, dentro de los 21 días posteriores al infarto de miocardio, para recibir carvedilol (dosis inicial: 6,25 mg dos veces al día, dosis máxima: 25 mg dos veces al día) o placebo. En el grupo tratado con carvedilol se observó una reducción del 23% y 25% en el riesgo de mortalidad global y cardiovascular respectivamente.

FARMACOCINETICA:

Después de su administración oral en comprimidos de liberación inmediata, el carvedilol es rápida y extensamente absorbido, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 25% a 35%. La concentración plasmática es dosis dependiente y se alcanza en promedio luego de 1-2 horas de la toma. La vida media de eliminación promedio es de 7 a 10 horas. En comparación con la formulación de liberación inmediata, la formulación de liberación controlada presenta una absorción más lenta y prolongada, alcanzándose la C_{max} luego de aproximadamente 5 horas de la toma. La farmacocinética es lineal dentro del rango de dosis terapéuticas (10 a 80 mg).

Cuando se administra la formulación de liberación inmediata de carvedilol con las comidas, la velocidad de absorción es más lenta, evidenciándose mediante la demora en alcanzar la C_{max} plasmática sin modificación significativa de la biodisponibilidad. La administración de carvedilol con las comidas minimiza los riesgos de hipotensión ortostática.

La administración de la formulación de liberación controlada con alimentos ricos en grasas incrementa el ABC y la C_{max} en aproximadamente un 20%. Por el contrario, la administración del producto en ayunas produce disminuciones del 27% y 43% en el ABC y la C_{max} , respectivamente.

El carvedilol es fuertemente lipófilo, se une a proteínas plasmáticas en un 98-99% y sufre una extensa distribución tisular.

Administrado por vía oral, el carvedilol sufre un extenso metabolismo de primer paso estereoselectivo con niveles plasmáticos de R(+) carvedilol aproximadamente 2 a 3 veces mayores que el S(-) carvedilol y con una vida media de eliminación menor a la del S(-) enantiómero (5-9 hs vs. 7-11 hs). Menos del 2 % de la dosis es excretada sin cambios por la orina. Los metabolitos obtenidos por oxidación aromática son posteriormente conjugados vía glucuronidación o sulfatación y excretados principalmente a través de la bilis con las heces.

De la demetilación e hidroxilación del grupo fenólico se producen tres metabolitos con actividad β -bloqueante. En comparación con el carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora, similar farmacocinética y la concentración plasmática es un décimo de la observada para el carvedilol. El metabolito 4'-hidroxifenilo es aproximadamente trece veces más potente que el carvedilol para producir beta-bloqueo. Las principales enzimas pertenecientes al citocromo P450 responsables de la metabolización hepática de ambos enantiómeros son: CYP2D6 y CYP2C9 y, en menor medida, CYP3A4, 2C19, 1A2 y 2E1. Se considera que CYP2D6 es la enzima principal en la hidroxilación 4'- y 5'- del carvedilol. Se piensa que CYP2C9 reviste principal importancia en la vía de O-metilación del S(-)-carvedilol.

El carvedilol está sujeto a los efectos del polimorfismo genético, dado que en metabolizadores lentos de la debrisoquina (marcador del citocromo P450 2D6) se observa el doble al triple de concentración en plasma de R(+)-carvedilol, si se compara con los metabolizadores rápidos. Por contraste, los niveles de S(-)- carvedilol en plasma sólo se incrementan del 20% al 25% en metabolizadores lentos, lo cual indica que este enantiómero es metabolizado por el citocromo P450 2D6 en

menor medida que el R(+)-carvedilol.

Poblaciones especiales:

Ancianos: los niveles plasmáticos promedio de carvedilol son 50% superiores a los de adultos jóvenes.

Insuficiencia cardíaca congestiva: luego de la administración de la formulación de liberación inmediata, se observa un aumento del ABC y la C_{max} (de hasta el 50 - 100 %) en pacientes afectados de insuficiencia cardíaca tipo IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), mientras que la vida media de eliminación es similar a la observada en individuos sanos. Luego de la administración de la formulación de liberación controlada, la farmacocinética de carvedilol en el estado estacionario fue similar a la observada con la formulación de liberación inmediata.

Disfunción hepática: luego de una dosis única de carvedilol en comprimidos de liberación inmediata, los pacientes con cirrosis hepática exhiben un significativo aumento de la concentración de carvedilol (aproximadamente de 4 a 7 veces) (Véase ADVERTENCIAS). No se han realizado estudios con la formulación de liberación controlada.

Insuficiencia renal: aunque el carvedilol es metabolizado por el hígado, en pacientes con falla renal la concentración plasmática aumenta en un 40% - 50% en pacientes hipertensos aquejados de deterioro renal de moderado a grave, y la C_{max} en aproximadamente 12% - 26%, el ABC no se modifica. Dado el alto grado de unión a proteínas plasmáticas, el carvedilol no parece ser eliminado significativamente por hemodiálisis. No se han realizado estudios con la formulación de liberación controlada.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Bidecar CR es una formulación de liberación controlada para la administración en una única dosis diaria. Los pacientes controlados con Bidecar como monoterapia o en asociación con otras drogas pueden ser tratados con Bidecar CR teniendo en cuenta la siguiente equivalencia:

Dosis diaria de carvedilol	
Bidecar	Bidecar CR
6,25 mg (3,125 mg dos veces al día)	10 mg una vez al día
12,5 mg (6,25 mg dos veces al día)	20 mg una vez al día
25 mg (12,5 mg dos veces al día)	40 mg una vez al día*
50 mg (25 mg dos veces al día)	80 mg una vez al día*

* En pacientes ancianos o en aquellos con alto riesgo de hipotensión, mareos o síncope tratados con 25 mg/día o 50 mg/día de Bidecar, se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día o 40 mg/día de Bidecar CR, respectivamente. Si es necesario y de acuerdo con la tolerancia del paciente, la dosis podrá titularse luego de por lo menos 2 semanas de tratamiento.

Hipertensión arterial esencial:

Adultos: La dosificación debe ser individualizada. La dosis recomendada para el inicio del tratamiento es de 6,25 mg dos veces al día de Bidecar, o 20 mg una vez al día de Bidecar CR durante los primeros 7-14 días, aumentando luego a 25 mg/día de Bidecar en una o dos tomas diarias o 40 mg una vez al día de Bidecar CR. Esta dosis es la adecuada en la mayoría de los pacientes. No obstante, de ser necesario, las dosis pueden incrementarse posteriormente, a intervalos no menores de dos semanas, hasta un máximo de 50 mg/día de Bidecar administrados en una o dos tomas diarias u 80 mg de Bidecar CR una vez al día.

Insuficiencia cardíaca congestiva: La dosificación debe ser individualizada y estrictamente monitoreada por el médico durante

la fase de ajuste.

En aquellos pacientes que reciben digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA, las dosis de éstos deben ser estabilizadas antes del inicio del tratamiento con carvedilol. La dosis recomendada para el inicio del tratamiento es de 3,125 mg dos veces al día de Bidecar, o 10 mg una vez al día de Bidecar CR durante dos semanas. Si esta dosis es bien tolerada (frecuencia cardíaca > 50 lat/min, presión arterial sistólica > 85 mmHg, ausencia de efectos adversos) la misma puede aumentarse, a intervalos no menores de dos semanas, a 6,25 mg dos veces por día de Bidecar, o 20 mg una vez al día de Bidecar CR, seguidos por 12,5 mg dos veces por día de Bidecar, o 40 mg una vez al día de Bidecar CR, y posteriormente 25 mg dos veces por día de Bidecar, u 80 mg una vez al día de Bidecar CR. La dosis debe ser aumentada hasta el máximo nivel tolerado por el paciente. Se recomienda una dosis máxima de 50 mg por día en los pacientes con peso corporal menor de 85 kg y de 100 mg por día en aquellos que pesan más de 85 kg.

Antes de cada aumento de dosis, el paciente debe ser examinado por el médico para verificar la ausencia de signos de descompensación. El agravamiento de la insuficiencia cardíaca o la retención hídrica deben ser tratados con un aumento de la dosis del diurético, pudiendo ocasionalmente ser necesario disminuir la dosis de carvedilol o interrumpir transitoriamente el tratamiento. En caso de discontinuarse el tratamiento durante más de dos semanas, se reiniciará la terapia nuevamente con la dosis inicial recomendada y se ajustará la dosis según las pautas posológicas indicadas precedentemente.

Los síntomas de vasodilatación pueden corregirse inicialmente mediante la reducción de la dosis del diurético. Si los síntomas persisten puede recurrirse a la reducción de la dosis del inhibidor de la ECA, seguida de la disminución de la dosis de carvedilol o su discontinuación transitoria. En ese caso, la dosis de carvedilol no debe ser incrementada hasta tanto los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la vasodilatación no se hayan corregido. A menudo los síntomas de vasodilatación no precisan tratamiento, pero puede resultar útil distanciar las tomas de carvedilol y del inhibidor de la ECA. La dosis de carvedilol debe disminuirse si el paciente presenta bradicardia (frecuencia cardíaca < 55 latidos/minuto).

Los episodios de mareos o retención de líquido al comienzo del tratamiento con carvedilol deben, por lo general, atenderse sin interrumpir el tratamiento, y no impiden más adelante, una titulación exitosa del carvedilol ni una respuesta favorable al mismo. Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica: La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días; aumentando luego a 25 mg dos veces al día. Si fuera necesario la dosis puede incrementarse posteriormente a intervalos no menores de dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg administrados en dos tomas diarias. La dosis máxima recomendada en pacientes ancianos es de 50 mg en dos tomas diarias.

Disfunción ventricular izquierda post-infarto de miocardio: La dosificación debe ser individualizada y estrictamente monitoreada por el médico durante la fase de ajuste. El producto puede administrarse en pacientes hospitalizados o ambulatorios. El tratamiento debe comenzar una vez que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable y la retención de líquidos haya sido minimizada. La dosis inicial recomendada es 6,25 mg dos veces al día de Bidecar, o 20 mg una vez al día de Bidecar CR. En función de la tolerancia del paciente esta dosis podrá aumentarse, a intervalos de 3 a 10 días, a 12,5 mg dos veces al día de Bidecar, o 40 mg una vez al día de Bidecar CR, seguidos por 25 mg dos veces al día de Bidecar, u 80 mg una vez al día de Bidecar CR.

En pacientes con hipotensión arterial, bradicardia o retención de líquidos se deberá considerar una reducción de la dosis y/o una velocidad de titulación más lenta.

Pacientes tratados con β -bloqueantes por vía oral o i.v. durante

la fase aguda del infarto de miocardio no requieren un ajuste de la dosis.

Situaciones posológicas particulares:

Insuficiencia renal: no es necesario una reducción de la dosis inicial.

Insuficiencia hepática: se recomienda prudencia durante la titulación de la dosis.

Pacientes ancianos: durante la transferencia a la formulación de liberación controlada de pacientes ancianos previamente tratados con dosis altas de la formulación de carvedilol de liberación inmediata (12,5 mg o 25 mg dos veces al día), a fin de minimizar el riesgo de mareos, síncope o hipotensión, se recomienda una menor dosis inicial. Si es necesario y de acuerdo con la tolerancia del paciente, la dosis podrá titularse luego de por lo menos 2 semanas de tratamiento.

Modo de administración:

Bidecar: los comprimidos deben ingerirse con suficiente líquido. No es necesario administrar Bidecar durante las comidas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca se recomienda la toma con las comidas para enlentecer la absorción y reducir la incidencia de efectos ortostáticos.

Bidecar CR: las cápsulas deben administrarse en una única toma diaria en la mañana, junto con las comidas. Las cápsulas deben ingerirse enteras con líquido suficiente y no deben ser partidas ni masticadas.

Discontinuación del tratamiento:

Como regla general, el tratamiento con carvedilol es de larga duración. No debe interrumpirse bruscamente, sino en un período de varios días (por ejemplo, una reducción de la posología a la mitad cada 3 días), particularmente en pacientes con afecciones coronarias.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes del producto. Insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA) que requiera tratamiento inotrópico intravenoso. A esos pacientes debería retirarse la terapia intravenosa antes de comenzar el tratamiento con carvedilol. Antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Asma. Bloqueo AV de segundo y tercer grado. Bradicardia severa (menos de 45-50 lat./min.), a menos que el paciente cuente con un marcapasos permanente. Shock cardiogénico. Enfermedad del nódulo sinusal. Hipotensión severa (PAS < 85 mm Hg). Insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS:

Enfermedad vascular periférica: los β -bloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial en pacientes con una vasculopatía periférica.

En pacientes que sufren enfermedad de Raynaud, carvedilol puede exacerbar los síntomas.

Diabetes e hipoglucemia: en pacientes con diabetes mellitus el carvedilol puede enmascarar los primeros síntomas de hipoglucemia aguda (ej. taquicardia). En pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca congestiva, el uso de carvedilol puede asociarse a un empeoramiento de la hiperglucemia. Por lo tanto, en estos pacientes se requiere supervisión médica especial y un control regular de la glucemia al iniciar la terapia con carvedilol y durante el período de titulación de dosis. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o del hipoglucemiante oral.

Tirotoxicosis: al igual que otros agentes β -bloqueantes el carvedilol puede enmascarar los síntomas de hipertiroidismo tales como la taquicardia. La interrupción abrupta del tratamiento puede conducir a una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar una crisis tiroidea.

Anestesia y cirugía mayor: deben administrarse con precaución agentes anestésicos que deprimen la función miocárdica (eter, ciclopropano y tricloroetileno) en pacientes tratados con carvedilol, debido al riesgo de sinergismo de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores.

Interrupción del tratamiento: el tratamiento con carvedilol no debe interrumpirse abruptamente, particularmente en los pacientes que sufren enfermedad isquémica. Se recomienda reducir la posología en forma progresiva durante una a dos semanas.

Habilidad para manejar u operar maquinarias: deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración de carvedilol puede influir sobre la capacidad de reacción, fundamentalmente en asociación con alcohol.

Injuria hepática: se ha observado raramente en pacientes bajo tratamiento con carvedilol injuria hepatocelular leve. En estudios con pacientes hipertensos controlados contra placebo la incidencia de anomalías en la función hepática, comunicadas como efecto adverso, fue del 1,1% de los pacientes medicados con carvedilol y del 0,9% entre quienes recibían placebo.

En todos los casos fue reversible. Los primeros signos/síntomas de esta disfunción hepática son prurito, oscurecimiento de la orina, anorexia persistente, ictericia, molestias en el cuadrante superior derecho, síntomas similares a los de la gripe. Debe suspenderse la terapia con carvedilol en caso de poseer evidencia de laboratorio de una injuria hepática o ictericia.

PRECAUCIONES:

Hipotensión / Hipotensión postural: en el estudio multicéntrico Copernicus en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, se observó hipotensión/hipotensión postural y síncope en 15,1% y 2,9% de los pacientes tratados con la formulación de liberación inmediata de carvedilol vs. 8,7% y 2,3% de los pacientes que recibieron placebo (Véase PRECAUCIONES, Uso geriátrico). El riesgo de hipotensión es mayor durante los primeros treinta días de la posología, correspondientes al período de titulación.

Función renal: raramente se ha observado un deterioro reversible en la función renal durante el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con presión arterial baja (presión sanguínea sistólica <100 mm Hg), cardiopatía isquémica, enfermedades vasculares difusas y/o insuficiencia renal subyacente. En este caso se recomienda monitorear la función renal particularmente durante el período de ajuste de dosis y, si la función renal empeora, reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con carvedilol. La función renal vuelve a los valores basales cuando se suspende el carvedilol.

Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca: durante la titulación de la dosis de carvedilol puede ocurrir un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o retención de líquido. De suceder esto debe aumentarse la dosis de diuréticos, pero la dosis de carvedilol no debe elevarse hasta que se reanude la estabilidad clínica (véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). En ocasiones, es preciso disminuir la dosis de carvedilol o suspenderla temporalmente. Estos episodios no excluyen una posterior titulación exitosa de carvedilol, o una respuesta favorable del paciente al carvedilol.

Feocromocitoma: en pacientes con feocromocitoma, deben usarse como primera alternativa terapéutica agentes α -bloqueantes. Aunque no existen experiencias, carvedilol por poseer actividad farmacológica α y β -bloqueante puede ser usado en esta patología con precaución.

Bradicardia: durante los estudios clínicos con la formulación de liberación inmediata se ha observado bradicardia en 2% de los pacientes hipertensos y en 9% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y en 6,5% de los pacientes con disfunción ventricular izquierda post-infarto de miocardio. En un estudio clínico en pacientes con insuficiencia

cardíaca o disfunción ventricular izquierda post-infarto de miocardio, se reportó bradicardia en 0,5% de los pacientes tratados con la formulación de liberación controlada de carvedilol. No hubo reportes de bradicardia en pacientes hipertensos tratados con la formulación de liberación controlada de carvedilol. Si la frecuencia de las pulsaciones cae por debajo de 55 lat/min, es necesario reducir la dosis de carvedilol.

Angor de Prinzmetal: agentes β -bloqueantes no selectivos pueden provocar dolor de pecho en pacientes con angina vasoespástica de Prinzmetal. Aunque la actividad α -bloqueante puede prevenir este síntoma, se recomienda administrar con precaución en estos pacientes.

Psoriasis: en los pacientes con historia reconocida de psoriasis o con antecedentes familiares de psoriasis la administración de betabloqueantes, puede agravar los síntomas de esta afección o inducir erupciones cutáneas semejantes. En estos casos deberá evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Reacciones alérgicas: al igual que con otros betabloqueantes existe el riesgo de un aumento de sensibilidad frente a diferentes alérgenos o de la gravedad de las reacciones anafilácticas. Aquellos pacientes con historia clínica de reacción anafiláctica grave ante diversos alérgenos pueden ser más propensos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina que se usan para tratar las reacciones alérgicas.

Portadores de lentes de contacto: en caso de usar lentes de contacto debe recordarse la posibilidad de disminución de la secreción lacrimal.

Broncoespasmo no alérgico: los pacientes con enfermedades broncoespásticas no deberían en general recibir β -bloqueantes. Sin embargo, carvedilol puede usarse con precaución en aquellos que no responden o no toleran otros agentes antihipertensivos. Se recomienda administrar la mínima dosis efectiva y reducir la dosis ante la menor evidencia de broncoespasmo.

Uso pediátrico: la seguridad y eficacia en menores de 18 años no ha sido establecida.

Uso geriátrico: exceptuándose los mareos -cuya incidencia en estudios clínicos en pacientes hipertensos con la formulación de liberación inmediata fue del 8,8% entre los pacientes ancianos y del 6% entre los pacientes jóvenes-, no se observaron diferencias en la eficacia y seguridad entre los pacientes ancianos y los jóvenes. No obstante, una sensibilidad mayor en algunos pacientes ancianos no puede ser descartada.

En un estudio clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca, la transferencia desde la dosis más alta de la formulación de liberación inmediata de carvedilol (25 mg dos veces al día) a la formulación de liberación controlada a la dosis de 80 mg una vez al día, se asoció con un incremento de dos veces en la incidencia combinada de hipotensión, síncope y mareos en pacientes ancianos (> 65 años).

Embarazo y lactancia: los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el feto y no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El carvedilol puede ser usado durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo fetal.

En experimentos en animales se ha observado que el carvedilol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna, por lo que no se recomienda su administración durante la lactancia.

Interacciones medicamentosas:

Antihipertensivos y drogas con acción hipotensora: la administración conjunta con carvedilol puede potenciar el efecto hipotensor.

Agentes depletos de las catecolaminas: la terapéutica simultánea con reserpina o inhibidores de la MAO puede originar la potenciación del efecto hipotensor y/o bradicardia severa.

Inductores e inhibidores del metabolismo hepático: la rifampicina puede reducir los niveles séricos (disminuye el ABC y la C_{max}) del carvedilol en aproximadamente 70%, disminuyendo de ese modo potencialmente su acción hipotensora. La cimetidina aumenta el ABC sin modificar la C_{max} del carvedilol.

Clonidina: la administración concomitante de clonidina y agentes β -bloqueantes puede potenciar el efecto hipotensor y la disminución del ritmo cardíaco. El tratamiento combinado con carvedilol y clonidina debe suspenderse gradualmente retirando el carvedilol con varios días de antelación a clonidina.

Antagonistas cálcicos: se han observado casos aislados de trastornos de la conducción del calcio cuando se administra conjuntamente diltiazem y carvedilol (aunque raras veces con compromiso hemodinámico).

Cuando se administran conjuntamente carvedilol y agentes bloqueadores de los canales de calcio -del tipo verapamilo, diltiazem, bepridilo-, se aconseja un cuidadoso control de la presión arterial y el ECG, dado que puede producirse un marcado descenso tensional, bradicardia u otros trastornos del ritmo cardíaco. Estos fármacos no deben administrarse por vía endovenosa durante el tratamiento con carvedilol ante el riesgo de depresión miocárdica.

Antiarrítmicos de clase I: la coadministración con carvedilol puede inducir trastornos de la contractilidad, del automatismo y de la conducción (mecanismos simpáticos compensatorios).

Digoxina: carvedilol puede causar elevación clínicamente significativa de las concentraciones plasmáticas de la digoxina (15%). Ambos enlentecen la conducción aurículo-ventricular. En consecuencia, se recomienda monitorear la concentración de digoxina durante el inicio, el ajuste de dosis y la discontinuación del tratamiento con carvedilol.

Anestésicos generales: el carvedilol reduce los mecanismos cardiovascularmente de compensación. Ante la necesidad de someterse a la anestesia no deberá interrumpirse abruptamente el tratamiento con carvedilol, y será preciso informar al anestesista sobre esta medicación.

Inhibidores del CYP2D6: la interacción de carvedilol con inhibidores del CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina, paroxetina, y propafenona) no ha sido estudiada, pero estas drogas podrían aumentar los niveles séricos del R(+) enantiómero del carvedilol.

Un análisis en retrospectiva de los efectos colaterales atribuidos a carvedilol en ensayos clínicos demostró que los metabolizadores lentos del CYP2D6 presentan una proporción más alta de mareos durante la titulación ascendente, lo que se atribuiría a los efectos vasodilatadores del R(+) enantiómero α -bloqueante en concentración plasmática incrementada.

Insulina e hipoglucemiantes orales: los β -bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Los signos de hipoglucemia pueden quedar enmascarados, especialmente la taquicardia. En consecuencia, se recomienda monitorear la glucemia durante el tratamiento con carvedilol.

Fármacos que disminuyen la conducción aurículo-ventricular: en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva controlados con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA, el carvedilol debe ser utilizado con precaución ya que tanto estos fármacos como el carvedilol disminuyen la conducción AV (sinergia de efectos).

Ciclosporina: la coadministración de carvedilol y ciclosporina puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. El paciente debe ser vigilado y una adaptación de la posología puede ser necesaria.

Amiodarona: la amiodarona y su metabolito, la desetilamiodarona, incrementaron, en al menos dos veces, la concentración del S(-) enantiómero del carvedilol (vía inhibición del CYP2C9 y de la glicoproteína-P). La administración concomitante de carvedilol y amiodarona u otro inhibidor del CYP2C9 (ej. fluconazol) puede aumentar las propiedades β -bloqueantes del carvedilol, resultando en una mayor disminución de la conducción cardíaca o la frecuencia cardíaca. En consecuencia, los pacientes deben ser monitoreados en busca de signos de bradicardia o bloqueo cardíaco, en particular al inicio del tratamiento concomitante.

REACCIONES ADVERSAS:

En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas observado con la formulación de liberación controlada fue similar al observado con la formulación de liberación inmediata. No son de esperar diferencias en el perfil de seguridad en base a la similitud de los niveles plasmáticos obtenidos con ambas formulaciones. A continuación se detallan las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos con la formulación de liberación inmediata de carvedilol.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En el estudio multicéntrico Copernicus en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, se evaluó la tolerancia de carvedilol en dosis diarias de hasta 50 mg (n=1156), en comparación con la administración de placebo (n=1133), encontrándose que el 9,4% de los pacientes del grupo carvedilol abandonó el tratamiento a causa de reacciones adversas (comparado con el 11,2% de pacientes con placebo).

En pacientes tratados con carvedilol se han reportado, con incidencia > 1% y superior a placebo, las siguientes reacciones adversas:

Sistema nervioso autónomo: incremento de la sudoración.

Cardiovasculares: bradicardia, hipotensión, bloqueo aurículo-ventricular, hipotensión postural, angina de pecho agravada, hipertensión, palpitaciones.

Sistema nervioso central: mareos, cefalea, hiperestesia, vértigo, parestesia.

Gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, melena, periodontitis.

Sistemas hepático y biliar: incremento de la SGPT y de la SGOT.

Metabólicos / nutricionales: incremento del peso corporal, incremento del nitrógeno ureico en sangre, incremento de nitrógeno no proteico, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hiponatremia, incremento de la fosfatasa alcalina, glucosuria, hipervolemia, incremento de la creatinina, diabetes mellitus, incremento de la γ GT, pérdida de peso.

Hematológicos: reducción de la protrombina, púrpura, trombocitopenia.

Músculo-esqueléticos: artralgia, calambres musculares.

Psiquiátricos: somnolencia.

Respiratorios: sinusitis, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, incremento de la tos.

Reproductivos (varón): impotencia.

Urinarias: hematuria, insuficiencia renal, albuminuria.

Visuales: visión anormal.

Otros: fatiga, dolor, edema generalizado, edema de piernas, fiebre, alergia, malestar, hipovolemia, astenia, dolor de espalda.

Hipertensión:

La seguridad de carvedilol en pacientes hipertensos ha sido extensamente evaluada (más de 2100 pacientes en estudios estadounidenses y alrededor de 2900 pacientes evaluados en ensayos internacionales). En general, en dosis de hasta 50 mg por día ha sido bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas que se comunicaron durante el tratamiento con carvedilol fueron de leves a moderadas.

En ensayos controlados contra placebo, si bien no hubo una diferencia general en la tasa de abandono entre los grupos carvedilol y placebo, el abandono del ensayo fue más común entre los pacientes tratados con carvedilol a causa de hipotensión postural (1% vs. 0%). La incidencia general de reacciones adversas se eleva con el incremento de la dosis de carvedilol.

En ensayos clínicos estadounidenses sobre hipertensión (con grupo placebo-control) se han observado con incidencia superior al 1% (e independientemente de la causalidad), y con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con carvedilol que en el grupo placebo, las siguientes reacciones adversas:

Cardiovasculares: bradicardia, hipotensión postural, edema periférico.

Sistema nervioso central: mareos, insomnio.

Gastrointestinales: diarrea.

Hematológicos: trombocitopenia.

Metabólicos: hipertrigliceridemia.

Respiratorios: faringitis.

Urinarios: infección del tracto urinario.

Disfunción del ventrículo izquierdo post-infarto de miocardio:

En un estudio clínico en pacientes con disfunción ventricular izquierda post-infarto de miocardio, el perfil de reacciones adversas asociadas al tratamiento con carvedilol fue similar al observado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Las reacciones adversas adicionales reportadas con una incidencia superior a placebo, fueron: > 3%: disnea, anemia y edema pulmonar; > 1% y \leq 3%: síndrome simil gripe, accidente cerebrovascular, trastornos vasculares periféricos, hipotonia, depresión, dolor gastrointestinal, artritis y gota. La única reacción adversa del tratamiento observada con una incidencia > 1% y superior a placebo fue hipotensión.

SOBREDOSIFICACION:

Las LD₅₀ agudas por vía oral en ratones machos y hembras y en ratas machos y hembras superan los 8000 mg/kg.

Sintomatología: en caso de sobredosis puede sobrevenir: hipotensión severa, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, paro cardíaco. Pueden observarse asimismo problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos y convulsiones generalizadas.

Tratamiento: además de los procedimientos generales se impone el monitoreo y la corrección de los parámetros vitales (en unidad de terapia intensiva si fuera necesario). A poco de la ingesta, se puede proceder a un lavado de estómago o a una emesis inducida farmacológicamente. En función de la sintomatología presente pueden administrarse los siguientes fármacos: - para bradicardia excesiva: atropina 2 mg, intravenosa. Si la bradicardia resiste a la terapia, deberá colocarse un marcapasos. - para mantener la función cardiovascular: glucagón, de 5 a 10 mg, intravenoso, rápidamente seguido por una infusión continua de 5 mg/hora de simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina, adrenalina) en dosis acordes con el peso y el efecto.

- si domina la vasodilatación periférica, puede ser necesario administrar adrenalina o noradrenalina, procediéndose a un monitoreo continuo del cuadro circulatorio.

- en caso de broncoespasmo, deben administrarse betasimpaticomiméticos (en aerosol o intravenosos) o aminofilina intravenosa.

- en caso de convulsiones se recomienda una inyección intravenosa lenta de diazepam o de clonazepam.

En caso de intoxicación grave donde se aprecien síntomas de shock, debe proseguirse el tratamiento con antídotos durante un lapso suficiente, que guarde relación con la vida media del carvedilol (7-10 hs.).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

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

PRESENTACION:

Bidecar 3,125:

Envases con 28 y 56 comprimidos ranurados.



Comprimidos oblongos, color celeste, ranurados, codificados en una cara con las letras B y C, y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.



Bidecar 6,25:

Envases con 28 y 56 comprimidos ranurados.



Comprimidos oblongos, color blanco, ranurados, codificados en una cara con las letras B y C, y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.



Bidecar 12,5:

Envases con 28 y 56 comprimidos ranurados.



Comprimidos oblongos, color amarillo, ranurados, codificados en una cara con las letras B y C, y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.



Bidecar 25:

Envases con 28 y 56 comprimidos ranurados.



Comprimidos oblongos, color rosado amarillado, ranurados, codificados en una cara con las letras B y C, y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.



Bidecar 50:

Envases con 28 comprimidos ranurados.



Comprimidos oblongos, color verde claro, ranurados, codificados en una cara con las letras B y C, y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.



Bidecar CR 10:

Envases con 28 cápsulas de liberación controlada.



Cápsula de gelatina rígida, color blanco.

Bidecar CR 20:

Envases con 28 cápsulas de liberación controlada.



Cápsula de gelatina rígida, color celeste oscuro.

Bidecar CR 40:

Envases con 28 cápsulas de liberación controlada.



Cápsula de gelatina rígida, color azul.

Bidecar CR 80:

Envases con 28 cápsulas de liberación controlada.



Cápsula de gelatina rígida, color azul oscuro.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.802

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Diciembre 2009



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

4208660