# VICARDOL®
# CARVEDILOL 6,25 mg - 12,5 mg - 25 mg
## Comprimidos

Industria Argentina Venta Bajo Receta

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**
**Cada comprimido de 6,25 mg contiene:**
Carvedilol.....6,25 mg
Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Talco, Estearato de magnesio c.s.

**Cada comprimido de 12,5 mg contiene:**
Carvedilol.....12,5 mg
Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Talco, Estearato de magnesio c.s.

**Cada comprimido de 25 mg contiene:**
Carvedilol.....25 mg
Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Talco, Estearato de magnesio c.s.

**ACCION TERAPÉUTICA**
Agente α- y β- bloqueante.
Código ATC: C07AG02

**INDICACIONES**
**Falla cardiaca**
Vicardol® está indicado para el tratamiento de isquemia por enfermedad cardiaca crónica leve a severa o cardiomiopatía, usualmente en adición a diuréticos, inhibidores ACE y digitales, para aumentar la supervivencia y, además, reducir el riesgo de hospitalización.
**Disfunción ventricular izquierda seguida de infarto de miocardio**
Vicardol® está indicado para reducir la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables quienes han sobrevivido a la fase aguda de infarto de miocardio y tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 40% (con o sin síntomas de falla cardiaca)
**Hipertensión**
Vicardol® está también indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial. Este, puede ser utilizado solo o en combinación con otro agente antihipertensivo, especialmente diuréticos tipo tiazidas.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**
**Mecanismo de acción**
Vicardol® es una mezcla racémica mixta en el cual la actividad bloqueante β--adrenoreceptor no selectivo es presentada en el enantiómero S(-) y la actividad bloqueante α- adrenérgica está presente en ambos enantiómeros R(+) y S(-) a igual potencia. Carvedilol no tiene actividad simpaticomimético intrínseca.
**Farmacodinamia**
***Falla cardiaca***
La base de los efectos beneficiosos de Vicardol® en la insuficiencia cardíaca no es establecida.
En dos estudios clínicos, se compararon los efectos hemodinámicos agudos de Vicardol® en pacientes con insuficiencia cardíaca que reciben diuréticos, inhibidores de la ECA y la digital. Hubo reducciones significativas en la presión de la sangre sistémica, la presión arterial pulmonar, la presión capilar pulmonar y la frecuencia cardíaca. Los efectos iniciales en el gasto cardíaco, índice de volumen sistólico, y la resistencia vascular sistémica eran pequeñas y variable.
Vicardol® redujo significativamente la presión arterial sistémica, la presión arterial pulmonar, presión de la aurícula derecha, la resistencia vascular sistémica y la frecuencia cardíaca, mientras que el índice del volumen sistólico se incrementó.
Los efectos de carvedilol en la fracción de eyección estaban relacionados con la dosis.
***Disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio***
No se ha establecido la base para los efectos beneficiosos de Vicardol® en pacientes con disfunción ventricular izquierda tras una aguda infarto de miocardio.
***Hipertensión***
El mecanismo por el cual β-bloqueo produce un efecto antihipertensivo no se ha establecido. La actividad de los bloqueantes β-adrenérgicos se ha demostrado en estudios animales y humanos mostrando que el carvedilol: reduce el gasto cardíaco en sujetos normales; se reduce por el ejercicio y/o taquicardia inducida por el isoproterenol; y reduce la taquicardia ortostática reflejo. Estos efectos significativos de los bloqueantes β-adrenérgicos se ve generalmente dentro de 1 hora de la administración del fármaco.
La actividad de los bloqueantes α1-adrenérgicos se ha demostrado en estudios en humanos y animales, mostrando que el carvedilol: atenúa los efectos presores de la fenilefrina; causa vasodilatación; y reduce la resistencia vascular periférica. Estos efectos contribuyen a la reducción de la presión arterial y por lo general se ven dentro de los 30 minutos posteriores a la administración del fármaco.
Debido a la actividad de bloqueo α1-receptor de carvedilol, la presión arterial se reduce más en la posición de pie que en la posición supina, y los síntomas de hipotensión postural, incluyendo varias instancias de síncope, pueden ocurrir. Luego de la administración oral, se sigue de cerca al paciente cuando haya ocurrido una hipotensión postural transciende y poco común, cuando carvedilol se administra con alimentos al inicio del dosaje recomendado y cuando se aumenta la titulación.
En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de Vicardol® disminuyeron la resistencia vascular renal sin cambios en la tasa de filtración glomerular o flujo plasmático renal. Los cambios en la excreción de sodio, potasio, ácido úrico y fósforo en pacientes hipertensos con función renal normal fueron similares después de Vicardol® y el placebo.
Vicardol® tiene poco efecto sobre las catecolaminas en plasma, aldosterona plasmática, o niveles de electrolitos, pero esto reduce significativamente la actividad de la renina plasmática cuando se administra durante al menos 4 semanas. También aumentan los niveles de péptido natriurético auricular.
**Farmacocinética**
Vicardol® es rápida y extensamente absorbido después de la administración oral, con absoluta biodisponibilidad de aproximadamente 25% a 35%, debido a un grado significativo metabolismo de primer paso.
Después de la administración oral, la media de eliminación terminal aparente de la vida media de carvedilol generalmente varía de 7 a 10 horas. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas son proporcionales a la dosis oral administrada. Cuando se administra con comidas, la velocidad de absorción se hace más lenta, como evidenciado por un retraso en el tiempo para alcanzar los niveles plasmáticos máximos, sin diferencia significativa en la medida de la biodisponibilidad. Tomando Vicardol® con alimentos debe minimizarse el riesgo de hipotensión ortostática.
Carvedilol se metaboliza ampliamente. Después de la administración oral de carvedilol radiomarcado a voluntarios sanos, carvedilol representaron sólo el 7% de la radiactividad total en el plasma, medida por el área bajo la curva (AUC). Menos del 2% de la dosis se excreta sin cambios en la orina. Carvedilol se metaboliza principalmente por oxidación del anillo aromático y glucuronidación. Los metabolitos oxidativos se metabolizan por conjugación a través de glucuronidación y sulfatación. Los metabolitos de carvedilol se excretan principalmente por la bilis en las heces.
La desmetilación y la hidroxilación del anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad bloqueante β-receptor. Basado en estudios preclínicos, el metabolito 4 'hidroxifenil es aproximadamente 13 veces más potente que el carvedilol para β-bloqueantes. En comparación con carvedilol, los 3 metabolitos activos muestran una débil actividad vasodilatadora. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos son aproximadamente una décima parte de los observados para carvedilol y tiene una farmacocinética similar a la de los padres.
Carvedilol sufre el metabolismo de primer paso estereoselectivo con los niveles plasmáticos de R(+)-carvedilol de aproximadamente 2 a 3 veces mayores que S(-)-carvedilol seguido de la administración oral en sujetos sanos. El promedio de vida media aparente de eliminación terminal para R(+)-carvedilol oscila entre 5 y 9 horas comparados con 7 a 11 horas del enantiómero S(-). La principal enzima P450 responsable del metabolismo de ambos R(+) y S(-)-carvedilol en microsomas de hígado humano fueron CYP2D6 y CYP2C9, y menos extensamente CYP3A4, 2C19, 1A2 y 2E1.
CYP2D6 se considera la enzima principal en la 4´- y 5´-hidroxilacion de carvedilol, con una contribución potencial de 3A4.
CYP2D9 se considera muy importante en la vía de la O-metilación de S(-) carvedilol. Carvedilol está sujeto a los efectos de los polimorfismos genéticos con metabolizadores pobres de debrisoquina (un marcador de citocromo P450 2D6) exhibiendo concentraciones 2 a 3 veces mayores a la concentración plasmática de R(+)-carvedilol. En contraste, los niveles plasmáticos de S(-)-carvedilol aumentan solo un 20% a 25% en metabolizadores pobres, indicando que éste enantiómero es metabolizado en una menor medida que R(+)-carvedilol por el citocromo P450 2D6.
La farmacocinética de carvedilol no parece ser diferentes en los metabolizadores pobres de S-mefenitoína (pacientes deficientes en el citocromo P450 2C19).
Más del 98% del carvedilol se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión con proteínas plasmáticas es independiente de la concentración en el rango terapéutico. Carvedilol es un compuesto básico, lipofílico con un volumen de distribución en estado estacionario de aproximadamente 115L, indicando una distribución sustancial en los tejidos extravasculares. El aclaramiento plasmático oscila 500-601 700 ml / min.

**POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**
Vicardol® debe tomarse con las comidas para disminuir la tasa de absorción u reducir la incidencia de efectos ortoestáticos.
**Falla cardiaca**
***El dosaje debe estar individualizado y monitoreado de cerca por un medico durante el dosaje.*** Previo al inicio con Vicardol®, se recomienda minimizar la retención de líquidos. La dosis inicial recomendada de Vicardol® es 3,125 mg, dos veces al día durante dos semanas. Si es tolerado, los pacientes pueden aumentar la dosis a 6.25, 12.5 y 25 mg dos veces al día durante intervalos sucesivos de al menos 2 semanas. Los pacientes deben mantenerse con dosis bajas si no se toleran las dosis altas. Una dosis máxima de 50 mg dos veces al día ha sido administrada en pacientes con insuficiencia cardiaca de leve a moderada que pesa más de 85kg.
Los pacientes deben estar advertidos que el inicio del tratamiento y (en menor medida) el aumento de la dosis está asociado con síntomas transitorios de mareo o desvanecimientos (y raramente síncope) dentro de la primera hora luego de la dosificación. Durante este periodo, los pacientes deben evitar situaciones como conducir o tareas de riesgo, donde los síntomas podrían resultar en lesiones.
Los síntomas vasodilatadores a menudo no requieren tratamiento, pero puede ser útil separar el tiempo de dosificación con Vicardol® del inhibidor ACE o, reducir temporariamente la dosis del inhibidor ACE. La dosis de Vicardol® no debe aumentarse hasta que los síntomas de empeoramiento de falla cardiaca o vasodilatación se estabilicen.
La retención de fluidos (con o sin empeoramiento de síntomas transciendes de falla cardiaca) debe ser tratada por un aumento en la dosis de diuréticos. La dosis de Vicardol® debe reducirse si los pacientes experimentan bradicardia (Frecuencia cardíaca <55 latidos / minuto).
Los episodios de mareo o retención de líquidos durante el inicio de Vicardol®, generalmente se pueden manejar sin discontinuar el tratamiento y no impide el éxito subsecuente de dosificación o una respuesta favorable a carvedilol.
**Disfunción ventricular izquierda seguida de infarto de miocardio**
***La dosificacion debe individualizarse y monitorearse durante el aumento de la dosis.*** El tratamiento con Vicardol® debe comenzarse en un paciente interno o externo y debe iniciarse luego que el paciente esté hemodinamicamente estable y se haya minimizado la retención de líquidos.
Se recomienda comenzar con una dosis de Vicardol® de 6,25 mg dos veces y aumentándola luego de 3-10días, basado en la tolerabilidad, de 12,5 mg dos veces al día, el comienzo de una dosis target de 25mg dos veces al día. Una dosis menor puede utilizarse (3.125mg dos veces al día) y/o la tasa de dosificación puede ser más lento si está clínicamente indicado. Los pacientes deben mantenerse con dosis bajas si no se toleran las dosis altas. Se recomienda no alterar el régimen de dosificación en pacientes que reciben tratamiento con β--bloqueantes orales o intravenosos durante la fase aguda del infarto de miocardio.
**Hipertensión**
***La dosis debe ser individualizada.*** La dosis de inicio recomendada de Vicardol® es 6,25 mg dos veces al día. Si esta dosis se tolera, usando la medida de presión sistólica de pie por 1 hora luego de la dosificación como una guía; la dosis debe mantenerse por 7-14 días y si es necesario, luego aumentar la dosis a 12,5 mg dos veces al día, basándose en la presión sanguínea, nuevamente usando la medida de presión sistólica de pie por 1 hora luego de la dosificación como guía de la tolerancia. Esta dosis debe incluso ser mantenida por 7-14 días y luego puede ser ajustada a 25mg dos veces al día si se tolera y necesita. El efecto antihipertensivo completo de Vicardol® se ve entre los 7-14 días. La dosis diaria total no debe exceder los 50mg. Vicardol® debe tomarse con las comidas para disminuir la tasa de absorción y reducir la incidencia de efectos ortoestáticos.
La administración concomitante de diuréticos a Vicardol®, o Vicardol® a un diurético puede esperarse que produzca efectos aditivos y exagerar los componentes ortoestáticos por la acción de Vicardol®.
**Uso en pacientes con disfunción hepática:**
Vicardol® no debe administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**CONTRAINDICACIONES**
Vicardol® está contraindicado para las siguientes condiciones:
– Asma bronquial o condiciones bronco-espasmódicas relacionadas. Muertes por estados asmáticos han sido reportados por dosis únicas de carvedilol.
– Bloqueo AV de segundo o tercer grado.
– Síndrome del nodo enfermo.
– Bradicardia severa (al menos que un marcapasos permanente este en su lugar).
– Pacientes con shock cardiogénico o quienes tienen una falla cardiaca descompensada requieren el uso de terapia intravenosa inotrópica. En algunos pacientes primero finalizarse la terapia intravenosa para comenzar la terapia con carvedilol.
– Pacientes con disfunción hepática severa.
– Pacientes con antecedentes de una reacción seria de hipersensibilidad (Ej. Síndrome de Stevens Johnson, reacción anafiláctica, angioedema) a cualquier componente de esta medicación u a otro medicamento conteniendo carvedilol.

**ADVERTENCIAS**
**Enfermedad cardiovascular/ retención de fluido**
El empeoramiento de la falla cardiaca y retención de fluidos puede ocurrir durante el aumento de la dosis de carvedilol. Si tales síntomas ocurren, deben aumentarse los diuréticos y no debe seguir aumentándose la dosis de carvedilol hasta que vuelva a estabilizarse la clínica. Ocasionalmente, es necesario disminuir la dosis de carvedilol o discontinuarla temporalmente. Tales episodios, no excluyen el subsecuente éxito de la titulación, o una respuesta favorable, al carvedilol. En un ensayo placebo controlado de pacientes con falla cardíaca severa, el empeoramiento de la falla cardiaca durante los 3 primeros meses fue reportado en un grado similar con carvedilol y con placebo. Cuando se mantuvo el tratamiento más allá de 3 meses, el empeoramiento de la falla cardiaca fue reportado con menor frecuencia en pacientes tratados con carvedilol que con placebo. El empeoramiento de la falla cardiaca observado a largo plazo es más común que esté relacionado con pacientes una enfermedad subyacente que aquellos tratados con carvedilol.
Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de carvedilol y sus enantiómeros aumentaron proporcionalmente por sobre el rango de dosis de 6,25 a 50 mg en pacientes con insuficiencia cardíaca.
En comparación con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia cardiaca ha aumentado valores de AUC y Cmax valores 606 de carvedilol y sus enantiómeros, con hasta un 50% y el 100% de los valores más altos en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca clase IV según la clasificación de la Asociación cardiológica de Nueva York (NYHA). La vida media de eliminación terminal aparente del carvedilol fue similar a la observada en sujetos sanos.
**Bradicardia**
En ensayos clínicos, Vicardol® causa bradicardia en cerca del 2% de los pacientes hipertensos, 9% en pacientes con falla cardiaca, y 6,5% en pacientes con infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda. Si la tasa de pulso cae por debajo de 55 latidos /minuto, la dosis debe ser reducida.
**Hipotensión**
En ensayos clínicos con falla cardiaca primaria de leve a moderada, hipotensión e hipotensión postural ocurre en 9,7% y, sincope el 3,4% de los pacientes que reciben Vicardol® comparado con 3,6% y 2,5% en pacientes placebo, respectivamente. El riesgo de estos eventos fue mayor durante los primeros 30 días del dosaje, correspondiente al periodo de titulación ascendente y fue causado por discontinuación de la terapia en 0,7% de los pacientes que reciben Vicardol®, comparado con 0,4% de los pacientes placebo.
A largo plazo, los ensayo placebo controlados con falla cardiaca severa, hipotensión e hipotensión postural ocurre en 15,1% y sincope en 2,9% en pacientes con falla cardiaca recibiendo Vicardol® comparado con 8,7% y 2,3% de los pacientes placebo, respectivamente. Estos eventos fueron la causa para discontinuar la terapia en 1,1% de los pacientes que reciben Vicardol®, comparado con el 0,8% de los pacientes.
La hipotensión postural ocurre en 1,8% y el sincope en 0,1% de los pacientes que reciben Vicardol®, ante todo seguido de la dosis inicial o cuando se aumenta la dosis y fue una causa para discontinuar la terapia en el 1% de los pacientes.
En otro estudio clínico de sobrevivientes a un infarto agudo de miocardio, hipotensión e hipotensión postural ocurre en 20,2% de los paciente que reciben Vicardol® en comparación con 1l 12,6% de los pacientes placebo.
El comienzo con una baja dosis, la administración con las comidas, y una titulación ascendente gradual debe disminuir la probabilidad de sincope o hipotensión excesiva. Durante el inicio de la terapia, el paciente debe ser cuestionado para evadir situaciones como conducir o realizar tareas de riesgo, donde la injuria puede resultar en un sincope.
**Variante de la angina de Prinzmetal**
Los agentes con actividad β--bloqueante no selectivo puede provocar dolor en el pecho en pacientes con angina variante de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad α--bloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. Sin embargo, se debe tener cuidado en la administración de carvedilol a pacientes con sospecha de angina variante de Prinzmetal.
**Diabetes e hipoglucemia**
En general, los β--bloqueantes pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de hipoglucemia, particularmente taquicardia. Los β- bloqueantes no selectivos pueden potenciar la hipoglucemia inducida por insulina y retrasar la recuperación de los niveles séricos de glucosa.
Pacientes sujetos a la hipoglucemia espontanea, o diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglucemiantes orales, debe ser precavidos por estas razones.
En pacientes diabéticos con falla cardiaca congestiva, la terapia con carvedilol puede empeorar la hiperglucemia, lo que responde a una intensificación de la terapia hipoglucemiante. Se recomienda que al monitorear a la glucemia cuando se inicia, se ajusta o se discontinua el dosaje de carvedilol.
No se han hecho estudios destinados a examinar los efectos del carvedilol en el control de la glucemia en pacientes con diabetes y falla cardiaca.
En estudios destinados a examinar los efectos de carvedilol en el control glucémico en una población con hipertensión leve a moderada y diabetes tipo bien controladas, carvedilol no tiene efectos adversos en el control glucémico, basados en mediciones de HbA1c.
**Cirugía mayor**
La terapia de administración crónica de β--bloqueantes no debe retirarse repentinamente previo a una cirugía mayor; sin embargo, la habilidad dañada del corazón a responder a la estimulación adrenérgica reflejo puede aumentar los riesgos de la anestesia general y los procedimientos quirúrgicos.
**Tirotoxicosis**
Los bloqueantes β- adrenérgicos pueden enmascarar los signos clínicos de hipertiroidismo, tales como taquicardia. La discontinuación abrupta de β- bloqueantes puede ser seguido por una exacerbación de los síntomas del hipertiroidismo o puede derivar en un problema tiroideo.
**Riesgo de reacción anafiláctica**
Los pacientes con antecedentes severos de reacción anafiláctica a varios alérgenos, que toman β- bloqueantes, pueden ser más reactivos a la exposición repetida, ya sea accidental, de diagnóstico o terapéutica. Estos pacientes pueden no responder a las dosis usuales de epinefrina empleadas para el tratamiento de la reacción alérgica.
**Síndrome del iris flácido intraoperatorio**
Se ha observado el síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con α1-bloqueantes (Vicardol® es un α- / β- bloqueante). Esta variante del síndrome de pupila pequeña se caracteriza por la combinación del iris flácido que se hincha en respuesta a la irrigación intraoperatoria actual, con la miosis intraoperatoria progresiva a pesar de la dilatación preoperatoria con fármacos midriáticos estándar, y el potencial de prolapso del iris hacia las incisiones de facoemulsificación. El paciente oftalmológico debe estar preparado para posibles modificaciones de la técnica quirúrgica, como la utilización de ganchos del iris, anillos dilatadores del iris, o sustancias viscoelásticas. No parece ser un beneficio suspender la terapia con α--1 bloqueante antes de la cirugía de cataratas.
**Broncoespasmo no alérgico**
Los pacientes con enfermedad broncoespástica (Ej. bronquitis crónica, enfisema) en general, no deben recibir β-bloqueantes. Vicardol® debe ser usado con precaución, en pacientes que no responden o no pueden tolerar otros agentes antihipertensivos. Si se usa Vicardol®, es prudente la utilización de la dosis efectiva más pequeña de Vicardol®, por lo que es la inhibición endógena y exógena β--agonista es minimizada.
En pacientes con enfermedad broncoespástica se recomienda la utilización de carvedilol con precaución. La dosis recomendada debe ser seguida de cerca y la dosis debe ser mínima si se observa alguna evidencia de broncoespasmo durante el aumento de la titulación.
**Feocromocitoma**
En pacientes con feocromocitoma, debe iniciarse un agente α--bloqueante previamente al uso de cualquier agente β- bloqueante. Aunque carvedilol tiene ambas actividades farmacológicas α- y β- bloqueantes, no hay experiencia con el uso en esta condición. Por lo tanto, deben tomarse precauciones en la administración de carvedilol en pacientes con sospecha de tener feocromocitoma.
**Enfermedad cardiovascular periférica**
Los β--bloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica. Deben tomarse precauciones en tales individuos.
**Cese de la terapia**
En pacientes con enfermedad cardiovascular que están en tratamiento con Vicardol®, debe desaconsejarse la interrupción abrupta de la terapia. La exacerbación severa de angina, la ocurrencia de infarto de miocardio y las arritmias ventriculares han sido reportadas en pacientes con angina luego de la discontinuación abrupta de la terapia con β--bloqueantes. Las últimas dos complicaciones pueden ocurrir con o sin precedente de exacerbación de angina de pecho.
Como con otros β--bloqueantes, cuando se planea la discontinuación de Vicardol®, los pacientes deben ser observados cuidadosamente y advertidos de limitarse a la actividad física mínima. Vicardol® debe discontinuarse 1 o 2 semanas lo antes posible.
Si la angina empeora o si aparece insuficiencia coronaria aguda, se recomienda la reincorporación inmediata de Vicardol®, al menos temporalmente. Dado que la enfermedad cardiovascular es común y puede no reconocerse, se requiere de prudencia para no discontinuar la terapia de Vicardol® abruptamente, incluso en pacientes tratados solamente para hipertensión o falla cardiaca.

**PRECAUCIONES**
**Interacciones con otros medicamentos**
Desde que se vio que el carvedilol experimenta un metabolismo oxidativo substancial, el metabolismo y la farmacocinética de carvedilol pueden verse afectados por inducción o inhibición de enzimas citocromo P450.
**Inhibidores CYP2D6 y metabolizadores pobres**
No se han estudiado las interacciones de carvedilol con inhibidores potentes de la isoenzima (como quinina, fluoxetina, paroxetina y propafenona), pero se espera que estas drogas aumenten el enantiómero R(+) de carvedilol. Un análisis retrospectivo de los efectos en ensayos clínicos muestran que los metabolizadores pobres 2D6 tienen una tasa alta de Mateos durante el aumento de la titulación, resultando presumiblemente de los efectos vasodilatadores de las altas concentraciones del enantiómero R(+) α--bloqueante.
**Agentes hipotensivos**
Pacientes que toman ambas agentes con propiedades β--bloqueantes y una droga que puede agotar catecolaminas (Ej. Reserpina e inhibidores de la monoamina oxidasa) deben observarse de cerca por signos de hipotensión y/o bradicardia severa.
La administración concomitante de clonidina con agentes con propiedades β-bloqueantes pueden potenciar la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca, disminuyendo los efectos. Cuando el tratamiento concomitante con agentes con propiedades β--bloqueantes y clonidina está por terminar, los agentes β--bloqueantes primero deben discontinuarse. La terapia con clonidina puede discontinuarse por varios días disminuyendo la dosis poco a poco.
**Ciclosporina**
El aumento modesto de la concentración de ciclosporina media, fue observado luego de iniciar el tratamiento con carvedilol en pacientes con trasplante renal que sufren rechazo vascular crónico. Cerca del 30% de los pacientes, la dosis de ciclosporina debe reducirse para mantener las concentraciones de ciclosporina dentro del rango terapéutico, mientras que en el resto no se hizo ningún ajuste.
Debido a la variabilidad interindividual en el ajuste necesitado de la dosis, se recomienda que las concentraciones de ciclosporina sean monitoreadas de cerca luego de iniciarse la terapia con carvedilol y que la dosis de ciclosporina se ajuste apropiadamente.
**Glucósidos digitales**
Ambos glucósidos digitales y los β--bloqueantes disminuyen la conducción auriculoventricular y disminuyen la frecuencia cardiaca. Las concentraciones de digoxina aumentaron un 15% cuando digoxina y carvedilol se administraron concomitantemente. Por eso, se recomienda el monitoreo de digoxina cuando se inicia, ajusta o discontinúa el tratamiento.

**Inhibidores/inductores del metabolismo hepático**
Rifampicina redujo la concentración plasmática de carvedilol en un 70%.
Cimetidina aumentó AUC en un 30% pero no causo un cambio en el Cmax.
**Amiodarona**
Amiodarona, es un metabolito desetil amiodarona, inhibidor de CYP2C9 y P-glicoproteína, que aumentó las concentraciones del enantiómero S(-) de carvedilol en al menos 2 veces. La administración concomitante de amiodarona u otro inhibidor CYP2C9 como fluconazol con carvedilol puede relacionarse con las propiedades β- bloqueantes del carvedilol, resultando en la disminución de la frecuencia cardiaca o la conducción cardiaca. Los pacientes deben ser observados por signos de bradicardia o bloqueo cardiaco, particularmente cuando uno de los agentes es agregado al tratamiento preexistente con el otro agente.
**Gliburida**
En un estudio clínico con sujetos sanos, la administración combinada de carvedilol (25 mg una vez al día) y una sola dosis de gliburida no resultó en una interacción farmacocinética clínicamente relevante para cualquiera de los compuestos.
**Hidroclorotiazida**
En un estudio clínico con pacientes que tienen hipertensión, se vio que una dosis oral única de 25 mg de carvedilol no alteró la farmacocinética de una dosis oral única de 25 mg de hidroclorotiazida. Del mismo modo, la hidroclorotiazida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de carvedilol.
**Canales bloqueadores de calcio**
La perturbación de la conducción (raramente con compromiso hemodinámico) ha sido observado cuando Vicardol® es co-administrado con diltiazem. Como con otros agentes con propiedades β- bloqueantes, si Vicardol se administra con otro bloqueador del canal de calcio del tipo verapamilo o diltiazem, es recomendado que ECG y la presión sanguínea sean monitoreadas.
**Insulina o hipoglucemiantes orales**
Agentes con propiedades β--bloqueantes pueden relacionarse con los efectos reductores de azúcar en sangre de la insulina y otros hipoglucemiantes. Por eso, se recomienda el monitoreo de la glucemia, en pacientes que toman insulina o hipoglucemiantes orales.
**Anestesia**
Si el tratamiento con Vicardol® es continuado perioperatoriamente, cuidados especiales deben ser tomados ante agentes anestésicos que disminuyen la presión miocárdica, tales como éter, ciclopropano y tricloroetileno.
**Torsemida**
En un estudio clínico con sujetos sanos, la administración oral combinada de carvedilol 25 mg una vez al día y torsemida 5 mg una vez al día durante 5 días no dio lugar a ninguna significativas diferencias en su farmacocinética en comparación con la administración de los fármacos solos.
**Warfarina**
En un estudio clínico, carvedilol (12,5 mg dos veces al día) no tuvo un efecto en el estado estacionario del tiempo de protrombina y no alteró la farmacocinética de R (+)-y S (-) -warfarina después de la administración concomitante con warfarina cierta cantidad de voluntarios.
**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**
En estudios clínicos realizados en ratas y ratones, en los que se administraron dosis mayores al límite superior en humanos, carvedilol no tuvo efectos carcinogénicos.
Carvedilol fue negativo cuando se hicieron ensayos de genotoxicidad.
A dosis ≥200mg/kg/día (más de 32 veces el límite superior en humanos como mg/m2), carvedilol fue toxico en las ratas adultas (sedación, reducción de la ganancia de peso) y fue asociado con una reducción del número de apareamientos exitosos, tiempo de apareamiento prolongado y un numero significativamente menor de cuerpos amarillos e implantes por presa, y resorción completa de 18% de las camadas. El nivel de la dosis-efecto no observado para la toxicidad y el problema de la fertilidad es de 60 mg/kg/día (10 veces el límite superior en humanos como $mg/m^2$).
**Embarazo categoría C**
Estudios realizados en ratas y conejos embarazados a los que se administraba carvedilol, mostraron aumento de la pérdida post-implantación a dosis mayores al máximo recomendado en humanos. En las ratas, también se observó una disminución del peso corporal fetal a las dosis toxicas para la madre (dosis mayores al máximo recomendado en humanos), que fue acompañado en un aumento en la frecuencia de fetos con retraso en el desarrollo esquelético.
No hay estudios adecuados ni bien controlados en embarazadas.
Vicardol® debe usarse durante el embarazo, solo cuando un beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.
**Lactancia**
Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana. Estudios en ratas han demostrado que el carvedilol y/o sus metabolitos (al igual que otros β-bloqueantes), cruzan la barrera placentaria y se excretan en la leche materna.
Dado que muchas drogas son excretadas por leche humana y debido al potencial de reacción adversa severa en lactantes por acción de los β--bloqueantes, especialmente bradicardia, una decisión debe ser tomada ya sea para discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, considerando la importancia de la droga para la madre.
**Pediatría**
No se ha establecido la efectividad de carvedilol en pacientes menores de 18 años. La exposición a carvedilol aparenta ser menor en pacientes pediátricos que en adultos.
En un ensayo clínico de doble ciego realizado en niños menores a 18 años, se observaron los siguientes efectos adversos, los cuales ocurren en más del 10% de los pacientes tratados con carvedilol y dos veces la tasa de pacientes placebo controlados, incluyen dolor de pecho, maros y disnea.
**Ancianos**
Las probabilidades de problemas cardiovasculares aumentan con la edad.
Respecto a la farmacocinética del carvedilol, se observó que las concentraciones plasmáticas de carvedilol promedio alrededor del 50% mayor en los ancianos en comparación con sujetos jóvenes.
En varios estudios clínicos, no se observan diferencias de seguridad o eficacia entre la población joven y la anciana, excepto los mareos en pacientes hipertensos. Similarmente, otras experiencias clínicas reportadas no identifican diferencias en la respuesta en sujetos jóvenes y ancianos.
**Insuficiencia hepática**
En comparación con sujetos sanos, los pacientes con grave deterioro hepático (cirrosis) presentan un aumento de 4 a 7 veces en los niveles de carvedilol. Carvedilol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
**Deterioro de la función renal**
Raramente, el uso de carvedilol en pacientes con falla cardiaca ha resultado en el deterioro de la función renal. Pacientes con riesgo aparentar ser aquellos con baja presión (presión sistólica <100mmHg), enfermedad cardiaca isquémica y enfermedad vascular difusa, y/o enfermedad renal subyacente.
La función renal vuelve al basal, cuando se interrumpe el tratamiento con carvedilol. En pacientes con factores de riesgo se recomienda monitorear la función fenal durante el aumento de la titulación de carvedilol y la discontinuación de la droga o reducción del dosaje si se empeora la función renal.
Aunque carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, se han reportado concentraciones aumentadas de carvedilol en pacientes con disfunción renal.
Basados en los datos de AUC, se observaron concentraciones plasmáticas de carvedilol de aproximadamente 40% a 50% más, en pacientes hipertensos con insuficiencia renal moderada a severa en comparación con un grupo control de pacientes hipertensos con función renal normal. Sin embargo, los rangos de valores de AUC fueron similares para ambos grupos. Los cambios en los niveles medios de los picos plasmáticos fueron menos pronunciados, aproximadamente un 12% a un 26% mayor en los pacientes con insuficiencia renal.
De acuerdo con su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, carvedilol no parece eliminarse significativamente por hemodiálisis.

## REACCIONES ADVERSAS

Vicardol® ha sido evaluado en pacientes con falla cardiaca (leve, moderada y severa) en pacientes con disfunción ventricular izquierda seguida de infarto de miocardio y en pacientes hipertensos. El efecto adverso observado fue consistente con la farmacología de la droga y el status de salud de pacientes en ensayos clínicos. Los eventos adversos reportados por cada uno de las poblaciones de pacientes se detallan a continuación. Se excluyen los efectos adversos muy generales para ser informativos y aquellos razonablemente asociados con el uso de la droga porque se asocian con la condición de ser tratado o con muy comunes en la población de pacientes tratados.
**Falla cardiaca**
La tabla 1 muestra eventos adversos reportados por pacientes con falla cardiaca leve a moderada inscriptos en un ensayo clínico placebo controlado, y con falla cardiaca severa inscriptos en otro ensayo clínico. Se muestran los efectos adversos que ocurren más frecuentemente en pacientes tratados con la droga que en pacientes tratados con placebo, con una incidencia de >3% en pacientes tratados con carvedilol, independientemente de la causa.

**Tabla 1. Eventos adversos (%) ocurriendo más frecuentemente con carvedilol que con placebo en pacientes con falla cardíaca leve a moderada inscriptos en ensayos de falla cardíaca o ensayos en pacientes con falla cardíaca severa (Incidencia > 3% en pacientes tratados con carvedilol, independientemente de la causa)**

| | Falla cardíaca leve a moderada | | Falla cardíaca severa | |
|---|---|---|---|---|
| | Carvedilol | Placebo | Carvedilol | Placebo |
| | (n = 765) | (n = 437) | (n = 1,156) | (n = 1,133) |
| **Cuerpo en general** | | | | |
| Astenia | 7 | 7 | 11 | 9 |
| Fatiga | 24 | 22 | — | — |
| Niveles de digoxina aumentada | 5 | 4 | 2 | 1 |
| Edema generalizado | 5 | 3 | 6 | 5 |
| Edema dependiente | 4 | 2 | — | — |
| **Cardiovascular** Bradicardia | 9 | 1 | 10 | 3 |
| Hipotensión | 9 | 3 | 14 | 8 |
| Sincope | 3 | 3 | 8 | 5 |
| Angina de pecho | 2 | 3 | 6 | 4 |
| **Sistema nervioso Central** | | | | |
| Mareos | 32 | 19 | 24 | 17 |
| Dolor de cabeza | 8 | 7 | 5 | 3 |
| **Gastrointestinal** | | | | |
| Diarrea | 12 | 6 | 5 | 3 |
| Nausea | 9 | 5 | 4 | 3 |
| Vómitos | 6 | 4 | 1 | 2 |
| **Metabólico** | | | | |
| Hiperglucemia | 12 | 8 | 5 | 3 |
| Aumento de peso | 10 | 7 | 12 | 11 |
| BUN aumentado | 6 | 5 | — | — |
| NPN aumentado | 6 | 5 | — | — |
| Hipercolesterolemia | 4 | 3 | 1 | 1 |
| Edema periférico | 2 | 1 | 7 | 6 |
| **Musculo esquelético** | | | | |
| Artralgia | 6 | 5 | 1 | 1 |
| **Respiratorio** | | | | |
| Aumento de la Tos | 8 | 9 | 5 | 4 |
| Rales | 4 | 4 | 4 | 2 |
| **Visión** | | | | |
| Visión anormal | 5 | 2 | — | — |

Falla cardiaca y disnea fueron algunos de los reportados en algunos de los estudios, pero las tasas fueron iguales o mayores en pacientes quienes recibían placebo.
Los siguientes eventos adversos fueron reportados con una frecuencia de > 1% pero ≤3% y más frecuentemente con carvedilol en ambos de los ensayos placebo controlados, tanto en pacientes con falla cardiaca leve a moderada, o en pacientes con falla cardiaca severa.
**Incidencia >1% a ≤3%:**
- *Cuerpo en general*: alergia, malestar, hipovolemia, fiebre, edema en pies.
- *Cardiovascular*: sobrecarga de líquidos, hipotensión postural, angina de pecho agravada, bloqueo AV, palpitaciones, hipertensión.
- *Sistema nervioso central y periférico:* hiperestesia, vértigo, parestesia.
- *Gastrointestinal:* melena, periodontitis.
- *Hígado y sistema biliar:* aumento de SGPT, aumento de SGOT.
- *Metabólico y nutricional:* hiperuricemia, hipoglucemia, hiponatremia, aumento de la fosfatasa alcalina, glucosuria, hipervolemia, diabetes mellitus, aumento de GGT, pérdida de peso, hipercalemia, aumento de la creatinina.
- *Musculo esquelético:* calambres musculares.
- *Plaquetas, sangrado y coagulación:* disminución de la protrombina, purpura, trombocitopenia.
- *Psiquiatría:* somnolencia.
- *Aparato reproductivo masculino:* impotencia.
- *Sentidos especiales:* visión borrosa.
- *Sistema urinario:* insuficiencia renal, albuminuria, hematuria.

**Disfunción ventricular izquierda seguida de infarto de miocardio**
Los siguientes efectos adversos han sido reportados con una frecuencia e >1% pero ≤3% y más frecuentemente con carvedilol: síndrome gripal, accidente cerebrovascular, desordenes vasculares periféricos, hipotonía, depresión, dolor gastrointestinal, artritis y gota. Las tasas de discontinuación debido a los efectos adversos fueron similares en ambos grupos de pacientes. En esta base de datos, la única causa de discontinuación >1% y que ocurre más frecuentemente con carvedilol fue la hipotensión.
**Hipertensión**
La tabla 2 muestra efectos adversos en un estudio clínico placebo controlado para hipertensión, que ocurre con una incidencia ≥1% independientemente de la causalidad, y que fueron más frecuentes en pacientes tratados con droga que en pacientes tratados con placebo.

**Tabla 2. Efectos adversos (%) que ocurren en ensayos de hipertensión placebo controlado (Incidencia ≥ 1%, independientemente de la causa)**

| | VICARDOL® (n = 1,142) | Placebo (n = 462) |
|---|---|---|
| **Cardiovascular** | | |
| Bradicardia | 2 | — |
| Hipotensión postural | 2 | — |
| Edema periférico | 1 | — |
| **Sistema nervioso central** | | |
| Mareos | 6 | 5 |
| Insomnio | 2 | 1 |
| **Gastrointestinal** | | |
| Diarrea | 2 | 1 |
| **Hematológico** | | |
| Trombocitopenia | 1 | — |
| **Metabólico** | | |
| Hipertrigliceridemia | 1 | — |

Disnea y fatiga también fueron reportados en estos estudios, pero las tasas fueron iguales o mayores a los pacientes que recibieron placebo.
Las siguientes reacciones adversas no describen si fueron reportados como una posibilidad o probabilidad relacionada con carvedilol en el mundo abierto o ensayos controlados con carvedilol en pacientes con hipertensión o falla cardiaca.
**Incidencia >0,1% a ≤1%:**
- *Cardiovascular*: isquemia periférica, taquicardia.
- *Sistema nervioso central y periférico:* hipocinesia.
- *Gastrointestinal:* bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas.
- *Psiquiatría:* nerviosismo, desordenes del sueño, depresión agravada, problemas de concentración, pensamientos anormales paranoia, debilidad emocional.
- *Sistema respiratorio: asma.*
- *Sistema reproductivo masculino:* libido disminuído.
- *Piel y apéndices:* pruritos, rash eritematoso, rash maculopapular, rash psoriaforme, reacción de fotosensibilidad.
- *Sentidos especiales:* Tinnitus.
- *Sistema urinario:* aumento de la frecuencia miccional.
- *Sistema nervioso autónomo:* boca seca, aumento de la sudoración.
- *Metabólico y nutricional:* hipocalemia, hipertrigliceridemia.
- *Hematológico:* anemia, leucopenia.

Los siguientes eventos fueron reportados en ≤0,1% de los pacientes y son potencialmente importantes: Bloqueo AV completo, bloqueo de rama, isquemia de miocardio, desorden cerebrovascular, convulsiones, migraña, neuralgia, paresia, reacción anafiláctica, alopecia, dermatitis exfoliativa, amnesia, hemorragia gastrointestinal, disminución de la audición, alcalosis respiratoria, aumento del BUN, disminución del HDL, pancitopenia y linfocitos atípicos.
**Anormalidades de laboratorio**
Aumento irreversible de las transaminasas séricas (ALT o AST) han estado observando durante el tratamiento con carvedilol. Las tasas de transaminasas elevadas (2 a 3 veces mayor al límite superior normal) observado durante el ensayo clínico controlado han sido similares entre pacientes tratados con carvedilol y aquellos tratados con placebo. Sin embargo, la elevación de las transaminasas, confirmado por la reexposición, han sido observados con carvedilol. En un estudio placebo controlado a largo plazo, los pacientes tratados con carvedilol, tienen niveles de transaminasas hepáticas menores que los pacientes tratados con placebo, posiblemente debido a problemas en las función cardiaca por carvedilol conduce a reducir la congestión hepática y/o problema hepático de flujo sanguíneo.
Carvedilol no se ha asociado clínicamente a los cambios significativos en el potasio sérico, TG totales, colesterol total, colesterol HDL, acido úrico, nitrógeno ureico en sangre, o creatinina. No se han notificado cambios clínicos relevantes en la glucosa sérica rápida en pacientes hipertensos, no se ha evaluado niveles séricos en ensayos clínicos de falla cardiaca.
**Experiencia post marketing**
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la posterior aprobación del uso de Vicardol®. Dado que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.
- *Desordenes del sistema linfático y sanguíneo:* anemia aplásica.
- *Desordenes del sistema inmune:* hipersensibilidad (Ej. Reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria).
- *Desordenes renales y urinarios:* incontinencia urinaria.
- *Desordenes respiratorios, torácicos y del mediastino:* pneumonitis intersticial.
- *Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos:* síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica toxica, eritema multiforme.

## SOBREDOSIFICACION

La sobredosificación puede causar severa hipotensión, bradicardia, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico, y arresto cardiaco. Problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, lapsos de inconsciencia y convulsiones generalizadas.
El paciente debe ser colocado en una posición supina y, cuando sea necesario, quedarse bajo observación y tratarse bajo condiciones de cuidados intensivos. El lavado gástrico o la inducción farmacológica del vomito puede usarse poco después de la ingestión.
Los siguientes agentes pueden administrarse:
- Para la bradicardia excesiva: 2 mg de atropina intravenosa.
- Para apoyar la función cardiovascular: de 5 a 10 mg de glucagon intravenoso, rápidamente durante 30 segundos, seguido de una infusión continua de 5 mg/hora; simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina, adrenalina) en dosis acordes al peso corporal y efecto. Si la vasodilatación periférica domina, puede ser necesario administrar adrenalina o noradrenalina con la monitorización continua de las condiciones circulatorias. Para la terapia resistente de bradicardia, se debe realizar tratamiento con marcapasos.
- Para broncoespasmo, deben aplicarse β-simpaticomiméticos (como aerosol o intravenoso) o aminofilina intravenosa. En caso de convulsiones, se recomienda una inyección intravenosa lenta de diazepam o clonazepam.

NOTA: En caso de intoxicación grave donde hay síntomas de shock, el tratamiento con antídotos debe continuar durante un período suficientemente largo de tiempo, consistente con la vida media de 7 a 10 horas de carvedilol.
Los casos de sobredosis con Vicardol® solo o en combinación con otros fármacos han sido reportados. Las cantidades ingeridas en algunos casos superaron los 1.000 miligramos. Los síntomas experimentados incluyeron presión arterial baja y la frecuencia cardíaca baja. Se proporcionó el tratamiento de soporte estándar e individuos recuperados.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:**
Hospital de pediatria Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

## PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 100 y 120, 250, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

## CONSERVACION

Conservar a una temperatura ambiente (hasta 25°C) y al abrigo de la luz.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

"*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 52032

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.,
Calle 3 n°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.
Director tecnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 22/04/15

Laboratorios RICHMOND

Sin T.A.C.C.
Este Medicamento es Libre de Gluten

041813-02