

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 22 FEB 2012 </div> N° Ref.: RF270417/11 N° Registro: F-19251/12 Firma Profesional:
--

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Carvedilol fosfato 80 mg

Excipientes: Hipromelosa, lactosa monohidrato, povidona, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, macrogol, dióxido de titanio, colorante FD y C rojo N°40 laca alumínica, colorante FD y C azul N°1 laca alumínica, colorante D y C rojo N°27 laca alumínica, colorante mica plateada lustrosa (Silicto de aluminio y potasio, dióxido de titanio) c.s.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:

Antihipertensivo - Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva - Disfunción ventricular izquierda después de infarto al miocardio.

FARMACOLOGIA:

El carvedilol es un agente β -bloqueador vasodilatador no selectivo con propiedades antioxidantes. Se ha podido demostrar que la vasodilatación se consigue principalmente por mediación del bloqueo selectivo de adrenoceptores α_1 .

El carvedilol reduce la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación y suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante beta-bloqueo. La actividad de la renina plasmática se encuentra reducida y es raro observar retención de líquidos.

El carvedilol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y como el propranolol, tiene propiedades estabilizantes de la membrana.

El carvedilol es una mezcla racémica de 2 estereoisómeros. En modelos animales, ambos enantiómeros presentan propiedades bloqueadoras de los receptores β -adrenérgicos. Las propiedades bloqueadoras de los receptores β -adrenérgicos no son selectivas para los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 y están asociadas con el enantiómero levógiro de carvedilol.

El carvedilol es un potente antioxidante y un eliminador de radicales libres de oxígeno. Las propiedades antioxidantes de carvedilol y sus metabolitos se demostraron en estudios en animales *in vitro* e *in vivo* y en algunos tipos de células humanas *in vitro*.

Estudios clínicos han demostrado que el equilibrio entre la vasodilatación y el beta-bloqueo que proporciona el 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 agentes β -

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

bloqueadores puros. La frecuencia cardíaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como la función renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías (que se observan frecuentemente con fármacos que poseen una actividad β -bloqueadora).

En pacientes con una cardiopatía isquémica, carvedilol ha demostrado tener propiedades antiisquémicas y antianginosas que se mantenían durante el tratamiento crónico. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga y postcarga ventriculares.

En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca congestiva, carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinámica y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FARMACOCINETICA:

Absorción:

La absorción de carvedilol de liberación prolongada es más lenta y prolongada comparada con la de carvedilol de liberación inmediata. Sus concentraciones máximas se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentan de una manera proporcional a la dosis en el rango de dosificación de carvedilol de liberación prolongada de 10 a 80 mg. La variabilidad intraindividual e interindividual para el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ es similar tanto en el carvedilol de liberación prolongada como en el de liberación inmediata.

Efecto de los alimentos: La administración de la formulación de liberación prolongada junto con una comida de alto contenido graso produjo un aumento (~20%) del AUC y $C_{m\acute{a}x}$ en comparación con una comida estándar. Se observó una disminución del AUC (27%) y $C_{m\acute{a}x}$ (43%) cuando el carvedilol de liberación prolongada fue administrado en condiciones de ayuno comparado con la administración después de una comida estándar. Se recomienda tomar carvedilol de liberación prolongada con los alimentos.

Distribución:

El carvedilol se une a las proteínas plasmáticas en más de 98%, principalmente a la albúmina. La unión a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración sobre el rango terapéutico. El carvedilol es un compuesto básico, lipofílico, con un volumen de distribución en estado de equilibrio de aproximadamente 115 L, lo que indica una distribución sustancial en los tejidos extravasculares.

Metabolismo y excreción:

El carvedilol es extensamente metabolizado. Luego de administración por vía oral de carvedilol radioactivo a voluntarios sanos, carvedilol dió cuenta de sólo el 7% de la radioactividad total del plasma, medido por el AUC. Una fracción menor al 2% de la dosis

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg

fue excretada en la orina sin cambios. Carvedilol se metaboliza principalmente por oxidación del anillo aromático y glucuronidación. Los metabolitos oxidativos son además metabolizados por conjugación, glucuronidación y sulfatación. Los metabolitos del carvedilol son excretados principalmente por vía biliar en las heces. La desmetilación e hidroxilación del anillo fenólico produce 3 metabolitos activos con actividad bloqueadora β -adrenérgica. El metabolito 4'-hidroxifenilo es aproximadamente 13 veces más potente que el carvedilol para el bloqueo β .

Comparado con carvedilol, los 3 metabolitos activos exhiben una débil actividad vasodilatadora. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos son aproximadamente un décimo de las observadas para carvedilol y poseen una farmacocinética similar.

Luego de administración oral a voluntarios sanos, el carvedilol sufre un metabolismo de primer paso hepático estereoselectivo, con niveles plasmáticos de R(+) carvedilol aproximadamente 2 a 3 veces mayores que los de S(-) carvedilol. El clearance aparente es de 90 L/h y de 213 L/h para el R(+) y S(-) carvedilol, respectivamente.

Las enzimas P450, principales responsables del metabolismo del R(+) y del S(-) carvedilol, son la CYP2D6 y la CYP2C9, y en menor medida, la CYP3A4, 2C19, 1A2 y 2E1. Se piensa que la CYP2D6 es la principal enzima responsable de la 4' y 5' hidroxilación del carvedilol, con una contribución potencial de la 3A4. La CYP2C9 es de primordial importancia en la vía de O-metilación del S(-) carvedilol.

El carvedilol está sujeto a los efectos del polimorfismo genético en los metabolizadores lentos de la debrisoquina (un marcador del CYP450 2D6), en quienes exhiben concentraciones plasmáticas del R(+) carvedilol 2 a 3 veces más elevadas en comparación con los metabolizadores rápidos. Por el contrario, las concentraciones plasmáticas del S(-) carvedilol aumentan solamente en alrededor de 20% a 25% en los metabolizadores lentos, indicando que este enantiómero es metabolizado por el citocromo P450 2D6 en un grado menor que el R(+) carvedilol. La farmacocinética del carvedilol no parece ser diferente en los metabolizadores lentos de la 5-mefenitoína (pacientes deficientes en CYP450 2C19).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia cardíaca:

Luego de la administración de carvedilol de liberación inmediata en pacientes con insuficiencia cardíaca, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de carvedilol y sus enantiómeros aumentaron proporcionalmente sobre el rango de dosis. Comparado con sujetos sanos, en los pacientes con insuficiencia cardíaca aumentaron los valores promedio del AUC y $C_{m\acute{a}x}$ para el carvedilol y sus enantiómeros, con valores más altos de hasta un 50% a 100% observados en 6 pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA clase IV. La vida media de eliminación terminal aparente promedio para carvedilol fue similar a la observada en sujetos sanos.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg

Para los correspondientes niveles de dosis, la farmacocinética en estado de equilibrio de carvedilol (AUC, C_{máx}, concentraciones valle) observada luego de la administración de carvedilol de liberación prolongada a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (leve, moderada y severa) fue similar a la observada luego de la administración de carvedilol de liberación inmediata.

Hipertensión:

Para los correspondientes niveles de dosis, la farmacocinética (AUC, C_{máx}, concentraciones valle) observada con la administración de carvedilol de liberación prolongada fue equivalente ($\pm 20\%$) a la observada con carvedilol de liberación inmediata, luego de dosis repetidas en pacientes con hipertensión esencial.

Geriatría:

Luego de la administración de carvedilol de liberación inmediata, los niveles plasmáticos de carvedilol promedio son 50% mayores en ancianos comparado con sujetos jóvenes.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios con carvedilol de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia hepática. Comparado con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia hepática severa (cirrosis) exhiben aumentos de 4 a 7 veces en los niveles de carvedilol. El carvedilol está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios con carvedilol de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia renal. Aunque el carvedilol es metabolizado principalmente en el hígado, se han informado concentraciones plasmáticas aumentadas de carvedilol en los pacientes con insuficiencia renal después de administrar carvedilol de liberación inmediata. En base a datos de AUC promedio, se observaron concentraciones plasmáticas de carvedilol aproximadamente 40% a 50% mayores en pacientes hipertensos con insuficiencia renal moderada a severa, en comparación a un grupo control de pacientes hipertensos con función renal normal. Sin embargo, los rangos de valores de AUC fueron similares en ambos grupos.

Los cambios en los niveles plasmáticos máximos promedio fueron menos pronunciados, aproximadamente 12% a 26% mayores en los pacientes con insuficiencia renal.

Consistente con su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, el carvedilol no parece ser eliminado por hemodiálisis.

INDICACIONES:

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica leve a grave de origen isquémico o cardiomiopático, generalmente asociado a diuréticos, inhibidores de la Enzima

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

Convertidora de la Angiotensina (ECA) y digitálicos, para aumentar la supervivencia y para reducir el riesgo de hospitalización.

~~Reducción de la mortalidad cardiovascular~~ **Disfunción** ventricular izquierda en pacientes clínicamente estables, quienes han sobrevivido a la fase aguda de un infarto al miocardio y presentan una fracción de eyección ventricular izquierda \leq menor o igual al 40% (con o sin insuficiencia cardíaca sintomática).

Manejo de la hipertensión esencial, como monoterapia o en asociación con agentes antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos.

POSOLOGIA:

Vía de Administración: Oral. Los comprimidos se deben tomar con los alimentos

Dosis habitual en adultos:

Carvedilol comprimidos de liberación prolongada debe tomarse una vez al día, de preferencia en la mañana.

Los comprimidos de liberación prolongada deben ser tragados enteros. No se debe dividir, triturar ni masticar, debido a que se puede producir la liberación rápida y la absorción de una potencial sobredosis de carvedilol.

Los pacientes controlados con carvedilol de liberación inmediata solo o asociado a otros medicamentos, pueden cambiar su terapia a carvedilol de liberación prolongada en base a la dosis diaria total, como muestra la siguiente tabla:

Tabla: Conversión de la dosis

Dosis diaria de Carvedilol de liberación inmediata	Dosis diaria de carvedilol de liberación prolongada
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

Insuficiencia cardíaca:

La dosis debe ser determinada individualmente y el paciente debe ser vigilado muy de cerca durante el periodo de ajuste a dosis más elevadas. Previo al inicio de la administración de carvedilol de liberación prolongada, se recomienda minimizar la retención de fluidos. La dosis inicial recomendada de carvedilol es 10 mg una vez al día durante 2 semanas. Los pacientes que toleran la dosis de 10 mg una vez al día, pueden aumentar su dosis a 20 mg, 40 mg y 80 mg, en intervalos sucesivos de al menos 2 semanas. Los pacientes que no toleran las dosis altas, deben mantenerse en las dosis más bajas.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

Los pacientes deben ser advertidos que el inicio del tratamiento y (en menor grado) el aumento de la dosis puede asociarse con síntomas transitorios de mareos o sensación de desvanecimiento (y raramente síncope), dentro de las primeras horas después de la dosis. Por lo anterior, durante estos períodos se deben evitar situaciones tales como conducir o realizar tareas peligrosas, donde estos síntomas pueden conducir a algún daño.

Los síntomas vasodilatadores a menudo no requieren tratamiento, pero pueden ser útiles para separar el momento de la administración de carvedilol de liberación prolongada del Inhibidor de la ECA o para reducir temporalmente la dosis del inhibidor de la ECA. La dosis de carvedilol de liberación prolongada no se debe aumentar hasta que los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o vasodilatación hayan sido estabilizados.

La retención de fluidos (con o sin empeoramiento transitorio de los síntomas de la insuficiencia cardíaca) debe ser tratada aumentando la dosis de diuréticos.

La dosis de carvedilol de liberación prolongada debe ser reducida si los pacientes experimentan bradicardia (frecuencia cardíaca <55 latidos/minuto)

Los episodios de mareos o de retención de fluidos durante el inicio de carvedilol de liberación prolongada generalmente puede ser manejado sin la suspensión del tratamiento y no impide el éxito subsiguiente del ajuste de la dosis o a la respuesta favorable al medicamento.

Disfunción ventricular izquierda después de infarto al miocardio:

La dosis debe ser determinada individualmente y el paciente debe ser vigilado muy de cerca durante el período de ajuste a dosis más elevadas. El tratamiento con carvedilol de liberación prolongada puede instaurar, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, y se debe iniciar después de que el paciente esté hemodinámicamente estable y la retención de fluidos haya sido minimizada. Se recomienda que carvedilol de liberación prolongada se inicie con una dosis de 20 mg una vez al día y que ésta sea aumentada después de 3 a 10 días, en base a la tolerancia, a 40 mg una vez al día y luego, a la dosis de 80 mg una vez al día. Puede ser utilizada una dosis de inicio más baja (10 mg una vez al día) y/o la velocidad de ajuste de la dosis se puede disminuir, si está clínicamente indicado (p. ej., debido a presión arterial o frecuencia cardíaca bajas o retención de líquidos) (La dosis se puede aumentar sólo hasta el nivel máximo tolerado por el paciente). No se debe alterar el régimen de dosificación recomendado en pacientes que reciben tratamiento con un β -bloqueador IV u oral durante la fase aguda del infarto al miocardio.

Hipertensión:

La dosis debe ser determinada individualmente. La dosis inicial recomendada de carvedilol de liberación prolongada es 20 mg una vez al día. Si esta dosis es tolerada, usando la presión sistólica de pie, medida aproximadamente una hora después de la dosis como una

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

guía de tolerancia, esta dosis se debe mantener durante 7 a 14 días y entonces, aumentarse a 40 mg una vez al día, si es necesario, basado en la presión arterial mínima, usando otra vez la presión sistólica de pie una hora después de la dosis como una guía de tolerancia. Estas dosis también se deben mantener durante 7 a 14 días y entonces, puede ser ajustada hasta 80 mg una vez al día, si es tolerado y necesario. Aunque no se ha estudiado específicamente, se puede anticipar que el mayor efecto antihipertensivo de carvedilol de liberación prolongada sería observado dentro de los 7 a 14 días como ha sido demostrado con carvedilol de liberación inmediata. La dosis diaria total no debe exceder los 80 mg. Es probable que la administración concomitante con un diurético produzca efectos aditivos y exagere el componente ortostático de la acción del carvedilol de liberación prolongada.

Niños y adolescentes menores de 18 años de edad:

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes ancianos (mayores de 65 años de edad):

En los pacientes ancianos que toman la dosis mayor de carvedilol de liberación inmediata (25 mg dos veces al día) que cambien su terapia a 40 mg de carvedilol de liberación prolongada, se recomienda una dosis inicial más baja (40 mg) de carvedilol de liberación prolongada para minimizar el potencial de mareos, síncope o hipotensión. Los pacientes que luego del cambio, toleran el carvedilol de liberación prolongada, en el caso que lo requieran, se les puede aumentar la dosis después de un intervalo de a lo menos 2 semanas.

Pacientes con insuficiencia renal:

Se recomienda que en los pacientes que presentan presión arterial baja (presión arterial sistólica <100 mm Hg), cardiopatía isquémica, enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente, que la función renal sea monitoreada durante el aumento de la dosis y que el medicamento se discontinúe o la dosis se reduzca si ocurre deterioro de la función renal (ver "Precauciones y Advertencias"). La función renal se recupera cuando se interrumpe el tratamiento con carvedilol.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se debe administrar carvedilol de liberación prolongada a pacientes con insuficiencia hepática grave.

CONTRAINDICACIONES:

Carvedilol no debe administrarse a pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca descompensada de la clase IV según la New York Heart Association (NYHA) que precise el uso de inotrópicos intravenosos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico en pacientes que estén recibiendo tratamiento oral o inhalado.
- Insuficiencia hepática grave.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg

Al igual que con otros agentes con actividad β -bloqueadora, carvedilol no debe administrarse a pacientes con:

- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad serias (p. ej., síndrome de Stevens Johnson, reacciones anafilácticas, angioedema) a carvedilol o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Asma bronquial.
- Bloqueo aurículo-ventricular (A-V) de segundo y tercer grado.
- Bradicardia grave (<50 latidos/minuto).
- Shock cardiogénico.
- Enfermedad sinusal (incluyendo el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Hipotensión grave (presión sistólica < 85 mmHg).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Los betabloqueadores disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto, así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además pueden producirse efectos adversos en el feto y neonato (especialmente hipoglicemia y bradicardia). En el período postnatal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. El carvedilol no debería utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios esperados superen ampliamente los riesgos potenciales.

Lactancia:

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche materna. Al igual que ocurre con otros agentes betabloqueadores, estudios llevados a cabo en ratas en períodos de amamantar a sus crías demostraron que carvedilol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas serias de los betabloqueadores en los lactantes, especialmente bradicardia, se debe decidir si suspender la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Pediatría:

No se ha establecido el uso en pacientes menores de 18 años de edad, debido a que la seguridad y eficacia no han sido demostradas.

Geriatría (mayores de 65 años de edad):

Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles frente a los efectos adversos de carvedilol, en especial al cambiar de carvedilol de liberación inmediata a liberación prolongada, debido a que pueden tener mayor riesgo de mareos y desmayos, sobretudo al comienzo del tratamiento con carvedilol de liberación prolongada.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

Insuficiencia hepática:

Carvedilol está contraindicado en presencia de insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

En los pacientes con insuficiencia renal se han informado concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentadas, en 40%-50%, después de la dosificación con carvedilol de liberación inmediata.

- Deterioro de la función renal:

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con carvedilol a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y presión arterial baja (presión arterial sistólica <100 mm Hg), cardiopatía isquémica, enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con ICC, con estos factores de riesgo, debe controlarse la función renal mientras se aumenta la dosis de carvedilol, suspendiéndose la administración del medicamento o reduciendo la dosis si se produce un empeoramiento de la función renal.

- Cese del tratamiento:

Los pacientes con enfermedad arterial coronaria, quienes estén siendo tratados con carvedilol de liberación prolongada, deben ser advertidos sobre los efectos de la abrupta discontinuación del tratamiento. Se han reportado exacerbación severa de la angina y la ocurrencia de infarto al miocardio y arritmias ventriculares en pacientes con angina, luego de la abrupta discontinuación del tratamiento con β -bloqueadores. Las últimas 2 complicaciones pueden ocurrir con o sin exacerbación precedente de la angina de pecho. Como con otros β -bloqueadores, cuando la discontinuación de carvedilol de liberación prolongada es planeada, los pacientes deben ser cuidadosamente observados y advertidos de limitar la actividad física al mínimo. El carvedilol de liberación prolongada debe ser discontinuado durante un período de 1 a 2 semanas, siempre que sea posible. Si la angina empeora o si se desarrolla insuficiencia coronaria aguda, se recomienda que carvedilol de liberación prolongada sea reanudado sin demora, a lo menos temporalmente. Debido a que la enfermedad arterial coronaria es común y podría no ser reconocida, puede ser prudente que no se discontinúe el tratamiento con carvedilol de liberación prolongada abruptamente, aún en los pacientes tratados solamente por hipertensión o insuficiencia cardíaca.

- Bradicardia:

Carvedilol puede inducir una bradicardia. Si la frecuencia de las pulsaciones cae por debajo de 55 latidos/min, es necesario reducir la dosis de carvedilol.

- Hipotensión:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

Carvedilol puede producir hipotensión, hipotensión postural y síncope. El riesgo de estos eventos es alto durante los primeros 30 días de tratamiento, correspondientes al período de ajuste de la dosis y puede ser una causa de la discontinuación del tratamiento.

Para disminuir la probabilidad de síncope o de hipotensión excesiva en los pacientes con insuficiencia cardíaca, se debe iniciar el tratamiento con 10 mg una vez al día de carvedilol de liberación prolongada y en los pacientes con hipertensión y supervivientes de un infarto al miocardio con disfunción ventricular izquierda con 20 mg una vez al día. La dosis se debe aumentar lentamente de acuerdo a las recomendaciones citadas en la sección "Posología" y el medicamento se debe administrar con los alimentos.

Durante el inicio del tratamiento, el paciente debe evitar situaciones tales como conducción y tareas peligrosas, para evitar accidentes si ocurre un síncope.

- Insuficiencia cardíaca / retención de líquidos:

Durante el aumento progresivo de la dosis, puede ocurrir agravamiento de la insuficiencia cardíaca o retención de líquidos. En caso de que esto ocurra, la dosis del diurético debe ser aumentada y la dosis de carvedilol de liberación prolongada no debe aumentarse hasta que la estabilidad clínica se alcance nuevamente. Ocasionalmente, puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol de liberación prolongada o interrumpir su administración temporalmente. Estos episodios no impiden el éxito posterior del aumento progresivo de la dosis o una favorable respuesta a carvedilol de liberación prolongada. El empeoramiento de la insuficiencia cardíaca observada durante el tratamiento a largo plazo, tiene más probabilidades de estar relacionado con la enfermedad subyacente de los pacientes que con el tratamiento con carvedilol.

- Broncoespasmo no alérgico:

Los pacientes con enfermedad broncoespástica (p. ej., bronquitis crónica y enfisema) deben, en general, no recibir β -bloqueadores. El carvedilol de liberación prolongada puede ser usado con precaución, en especial, en pacientes que no respondan a, o no toleran, otros agentes antihipertensivos. Si carvedilol de liberación prolongada es usado, emplear la menor dosis efectiva, así se minimiza la inhibición de los β -agonistas exógenos y endógenos.

- Control glicémico en diabetes tipo 2:

En general, los β -bloqueadores pueden enmascarar algunas de las manifestaciones de hipoglicemia, particularmente la taquicardia. Los β -bloqueadores no-selectivos pueden potenciar la hipoglicemia insulino-inducida y retrasar la recuperación de glucosa sérica. Los pacientes sujetos a hipoglicemia espontánea o los pacientes diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglicemiantes orales, deben ser prevenidos sobre estas posibilidades.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, con diabetes, el tratamiento puede conducir a empeoramiento de la hiperglicemia, que responde a la intensificación del tratamiento hipoglicémico. Se recomienda el monitoreo de la glucosa sanguínea cuando la

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

dosificación con carvedilol de liberación prolongada se inicie, ajuste o discontinúe. No se han conducido estudios diseñados para examinar los efectos de carvedilol sobre el control de la glicemia, en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca.

- Enfermedad vascular periférica:

Carvedilol debería usarse con precaución en pacientes con una enfermedad vascular periférica dado que su efecto betabloqueador podría precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial.

Deterioro de la función renal

En raras ocasiones, el uso de carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca se ha traducido en deterioro de la función renal. Los pacientes en situación de riesgo parecen ser aquellos con presión arterial baja (presión arterial sistólica <100 mm Hg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y / o insuficiencia renal subyacente. La función renal vuelve a los niveles basales cuando se suspende el uso de carvedilol. Pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda que su función renal sea monitorizada durante el ajuste de dosis de carvedilol y disminuir la dosis o interrumpir su administración, si existe un empeoramiento de la función renal.

- Cirugía mayor:

Debe procederse con cautela en pacientes que van a ser sometidos a cirugía mayor debido a la sinergia de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores entre carvedilol y los anestésicos, lo que aumenta el riesgo de la anestesia general y de los procedimientos quirúrgicos.

- Tirotoxicosis:

Los bloqueadores β -adrenérgicos pueden enmascarar los signos clínicos de la tirotoxicosis, tal como la taquicardia. La interrupción brusca del β -bloqueador puede ser seguida de una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar una crisis tiroidea.

- Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, se debe comenzar con un agente α -bloqueante antes del uso de cualquier β -bloqueador. Debido a que el carvedilol tiene actividad farmacológica α - y β -bloqueadora, no existe experiencia de uso en estos casos. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar carvedilol en pacientes con sospecha de feocromocitoma.

- Angina variante de Prinzmetal:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg

Los agentes β -bloqueadores no selectivos pueden provocar dolor en el pecho en pacientes con angina variante de Prinzmetal. No existe experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, a pesar de su actividad farmacológica α -bloqueadora, que puede prevenir estos síntomas. Por lo tanto, se debe tener cuidado al administrar carvedilol de liberación prolongada a pacientes con sospecha de angina variante de Prinzmetal.

- Riesgo de reacciones anafilácticas:
Se debe tener cuidado al administrar carvedilol en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a una variedad de alérgenos y en aquellos sometidos a terapia de desensibilización, debido a que los β -bloqueadores pueden aumentar la sensibilidad a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. Tales pacientes pueden no presentar respuesta a dosis usuales de epinefrina usadas para tratar la reacción alérgica.

- Capacidad de conducción u operar maquinaria:
Se debe tener precaución al realizar actividades que requieren un estado de alerta mental, como conducir vehículos o tareas peligrosas como operar maquinarias, ya que este medicamento puede causar mareos, hipotensión, síncope y cansancio. Esto se presenta particularmente al inicio del tratamiento, después de los incrementos de dosis, modificación de terapias o combinación con alcohol.

INTERACCIONES:

Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

Inhibidores CYP2D6 y metabolizadores lentos: Los inhibidores potentes de la isoenzima CYP2D6 (p. ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina y propafenona) podrían aumentar las concentraciones plasmáticas del R(+) enantiómero del carvedilol. Los análisis retrospectivos de los efectos adversos en los estudios clínicos, mostraron que los metabolizadores lentos 2D6 tenían una tasa alta de mareos durante el incremento de la dosis, presumiblemente resultante de los efectos vasodilatadores de las concentraciones altas del (+)R enantiómero α -bloqueador..

Agentes hipotensores: Los pacientes que toman ambos agentes con propiedades β -bloqueadoras y un medicamento que puede depletar las catecolaminas (p. ej., reserpina e inhibidores de las monoaminooxidasa) deben ser monitoreados estrechamente por signos de hipotensión y/o bradicardia severa.

Depresores de catecolaminas (clonidina): La administración concomitante de clonidina con medicamentos con propiedades betabloqueadoras puede aumentar la presión arterial y disminuir el ritmo cardíaco.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con carvedilol y clonidina, el primero a ser retirado debería ser el carvedilol con varios días de antelación, antes de proceder a una disminución paulatina de la dosis de clonidina.

Ciclosporina: En 21 pacientes tratados con ciclosporina, trasplantados de riñón, y que padecían rechazo vascular crónico, se observó un pequeño aumento de las concentraciones valle promedio de ciclosporina, tras el inicio del tratamiento con carvedilol. En el 30% de los pacientes se tuvo que disminuir la dosis de ciclosporina para mantener la concentración plasmática dentro de los niveles terapéuticos, mientras que en el resto de los pacientes no fue necesario ningún ajuste de dosis. En término medio, la dosis de ciclosporina se redujo un 20% en estos pacientes. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de la dosis, se recomienda monitorear los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con carvedilol y ajustar la dosis de ciclosporina adecuadamente.

Glicósidos digitálicos: Los glicósidos digitálicos y los β -bloqueadores enlentecen la conducción aurículoventricular y disminuyen la frecuencia cardíaca. El uso concomitante puede aumentar el riesgo de bradicardia. Cuando se administra concomitantemente digoxina y carvedilol, las concentraciones de digoxina pueden aumentar en alrededor de 15%. Por lo tanto, se recomienda aumentar el monitoreo de la digoxina en el inicio, ajuste y discontinuación de carvedilol de liberación prolongada.

Inductores / inhibidores del metabolismo hepático: La rifampicina reduce los niveles plasmáticos de carvedilol en alrededor de un 70%. La cimetidina aumenta el área bajo la curva (AUC) aproximadamente en un 30%, pero no modifica la $C_{m\acute{a}x}$.

Amiodarona: La amiodarona y su metabolito desetil amiodarona, inhibidores del CYP2C9 y P-glicoproteína, aumentan las concentraciones del S(-) enantiómero de carvedilol en al menos 2 veces. La administración concomitante de amiodarona u otros inhibidores CYP2C9 tal como fluconazol con carvedilol de liberación prolongada, puede aumentar las propiedades β -bloqueadoras del carvedilol resultando en una desaceleración adicional de la frecuencia cardíaca o conducción cardíaca. Los pacientes deben ser observados por signos de bradicardia o bloqueo cardíaco, particularmente cuando se agrega un agente al tratamiento preexistente.

Bloqueadores de los canales de calcio: Se han observado trastornos de la conducción (raramente con compromiso hemodinámico) cuando se coadministra carvedilol y diltiazem. Como con otros agentes con propiedades β -bloqueadoras, si carvedilol de liberación prolongada es administrado oralmente con bloqueadores de los canales de calcio tipo verapamilo o diltiazem, se recomienda el monitoreo del ECG y de la presión arterial.

Insulina e hipoglicemiantes orales: Pueden verse potenciados los efectos de la insulina o de los hipoglicemiantes orales. Los signos y síntomas de una hipoglicemia pueden estar

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Por lo tanto, se recomienda un control regular de la glicemia.

Inhibidores de la bomba de protones: Con la administración concomitante de carvedilol de liberación prolongada con pantoprazol, no hubo un aumento clínicamente significativo en el AUC y C_{máx}.

Anestesia:

Si el tratamiento con carvedilol de liberación prolongada ha de mantenerse durante el período perioperatorio, se debe tener especial cuidado cuando son usados los agentes anestésicos que deprimen la función miocárdica, tales como éter, ciclopropano y tricloroetileno.

REACCIONES ADVERSAS:

A continuación se relacionan los efectos adversos observados con carvedilol en las distintas indicaciones:

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($\leq 1/10.000$, incluyendo informes aislados).

Hipertensión esencial:

Sistema Nervioso Central:

- Cefaleas (7,4%), mareos (7,1%), fatiga (5,1%) y astenia que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.
- Infrecuentemente, estado de ánimo deprimido ($<1\%$), trastornos del sueño ($<1\%$), parestesias ($<1\%$).

Sistema cardiovascular:

- Hipotensión postural (2,1%), bradicardia (1,1%) e hipotensión (0,8%).
- Infrecuentemente, síncope, especialmente al principio del tratamiento, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías) ($<1\%$), angor pectoris (0,5%) exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud, edema periférico ($<1\%$).
- Rara vez, bloqueo AV ($<1\%$), progresión de la insuficiencia cardíaca ($<1\%$).

Sistema respiratorio:

- Asma ($<1\%$) y disnea (1,4%) en pacientes predispuestos.
- Rara vez, obstrucción nasal (0,4%).

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

Sistema gastrointestinal:

- Molestias gastrointestinales con síntomas como náuseas (2,2%), diarrea (0,9%), dolor abdominal (0,9%).
- Infrecuentemente, estreñimiento y vómitos (<1%).

Piel y anexos:

- Infrecuentemente, reacciones cutáneas (1,2%) (p. ej., exantema alérgico, urticaria, prurito y reacciones tipo liquen plano).

Bioquímica y hematología:

- Casos aislados de alteraciones en las transaminasas séricas (<1%), trombocitopenia (1%) y leucopenia (<1%).

Otros:

- Dolor en las extremidades (<1%).
- Disminución del lagrimeo (<1%).
- Raros casos de impotencia sexual (<1%), alteraciones de la visión (<1%), irritación ocular (<1%).
- Infrecuentemente sequedad de boca (0,4%) y trastornos de la micción (<1%).
- En casos aislados se han observado reacciones alérgicas.

Debido a las propiedades betabloqueadoras, también es posible que se manifieste una diabetes mellitus latente (<1%), que una diabetes manifiesta se agrave y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre.

Cardiopatía isquémica:**Sistema Nervioso Central:**

- Mareos (6,6%), fatiga (6,6%), cefaleas (4,4%) y astenia que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.
- Infrecuentemente, estado de ánimo deprimido (<1%), trastornos del sueño (<1%), parestesias (<1%).

Sistema cardiovascular:

- Hipotensión (1,8%), hipotensión postural (0,6%) y bradicardia (0,4%).
- Infrecuentemente, síncope especialmente al principio del tratamiento, angor pectoris (2,1%), trastornos de la circulación periférica (extremidades frías) (<1%), exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud, edema periférico (<1%).
- Rara vez, bloqueo AV (<1%), progresión de la insuficiencia cardíaca (<1%).

Sistema respiratorio:

- Asma (<1%) y disnea (2,2%), en pacientes predispuestos.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

- Infrecuentemente, obstrucción nasal (0,3%).

Sistema gastrointestinal:

- Molestias gastrointestinales con síntomas como diarrea (1,5%), dolor abdominal (1,5%), náuseas (1,3%).
- Con escasa frecuencia estreñimiento y vómitos (<1%).

Piel y anexos:

- Infrecuentemente, reacciones cutáneas (1,2%) (p.ej., exantema alérgico, urticaria, prurito y reacciones tipo liquen plano).

Bioquímica y hematología:

- Casos aislados de alteraciones en las transaminasas séricas (<1%), trombocitopenia (<1%) y leucopenia (<1%).

Otros:

- Dolor en las extremidades (<1%) y disminución del lagrimeo (<1%).
- Raros casos de impotencia sexual (<1%), alteraciones de la visión (<1%), irritación ocular (<1%).
- Infrecuentemente, sequedad de boca (0,1%) y trastornos de la micción (<1%).

Debido a las propiedades betabloqueadoras, también es posible que se manifieste una diabetes mellitus latente (<1%), que una diabetes manifiesta se agrave y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Sistema Nervioso Central:

- Mareos (32,4%) y astenia.
- Cefalea, fatiga que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.

Sistema cardiovascular:

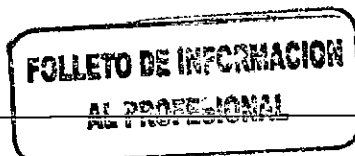
- Edema (16,4%), bradicardia (8,8%), hipotensión (8,5%) e hipotensión postural (1,2%).
- Infrecuentemente, insuficiencia cardíaca (3,8%) durante la fase de ajuste de dosis, síncope (3,4%), bloqueo AV (2,9%) y angina de pecho.

Sistema gastrointestinal:

- Diarrea (11,8%), náuseas (8,5%) y vómitos (6,3%).

Hematología:

- Trombocitopenia (2%).
- Casos aislados de leucopenia.



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg

Metabolismo:

- Hiperglicemia (12,2%, en pacientes con diabetes mellitus existente con anterioridad), hipercolesterolemia (4,1%).

Otros:

- Anomalías de la visión (5%).
- Infrecuentemente, anomalías de la función renal (1,7%) en pacientes con enfermedad vascular difusa o deterioro de la función renal e insuficiencia renal aguda (1,2%).

La frecuencia de los efectos adversos no es proporcional a la dosis con excepción del mareo, los trastornos de la visión y la bradicardia.

SOBREDOSIS:*Síntomas de sobredosis:*

La sobredosis puede causar hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden ocurrir problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, alteraciones de la conciencia y convulsiones generalizadas.

Tratamiento de la sobredosis:

Se debe poner al paciente en posición supina y, cuando sea necesario, mantenerlo bajo observación y tratamiento en condiciones de cuidado intensivo. Se indica después de la ingestión, en forma temprana, el lavado gástrico y emesis inducida farmacológicamente.

Para la bradicardia excesiva: Atropina, 2 mg intravenoso.

Para el soporte de la función cardiovascular: Glucagón, 5 a 10 mg intravenoso, rápidamente sobre los 30 segundos, seguido por una infusión continua de 5 mg/hora, simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina, adrenalina), la dosis en función del peso corporal y efecto deseado.

Si la vasodilatación periférica domina el perfil de la intoxicación, puede ser necesario administrar adrenalina o noradrenalina con un monitoreo continuo de las condiciones circulatorias.

Para la bradicardia fármaco-resistente, debería iniciarse una terapia con marcapaso.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

En caso de broncoespasmo, deberían administrarse β -simpaticomiméticos (en forma de aerosol o por vía IV), o aminofilina por vía IV. En presencia de convulsiones se recomienda la inyección IV lenta de diazepam o clonazepam.

Nota: En el caso de intoxicaciones graves con síntomas de shock, el tratamiento con antidotos debe continuarse durante un período suficientemente prolongado de tiempo consistente con la vida media de carvedilol de 7 a 10 días. La duración del tratamiento con antidotos dependerá de la gravedad de la sobredosificación, por tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se estabilice.

PRESENTACION:

Envases con xx comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en lugar fresco y seco, a no más de 25°C y fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETAPLEX CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 80 mg**

BIBLIOGRAFIA

1. FDA, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA, Approved Drug Products, Label Information, COREG CR[®] (carvedilol phosphate) Extended-release Capsules. Revised: 25.01, 2010.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022012s016lbl.pdf
2. AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Ficha Técnica: COROPRESS 25 mg - Carvedilol.
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58459&formato=pdf&formulario=FICHAS>

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**