

Carvedipina[®]-D

Carvedilol
Amlodipina
Clortalidona

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:

Carvedilol 12.5 mg
Amlodipina 5 mg
Clortalidona 12.5 mg
Excipientes, c.s.

PROPIEDADES

Constituye un fármaco de múltiple acción cardiovascular para combatir con mayor cobertura los mecanismos fisiopatológicos que intervienen con la regulación de la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica.

Actúa bloqueando los receptores simpáticos beta1, beta 2 y como vasodilatador también interviene por diferentes vías, bloqueando los receptores simpáticos alfa 1 y los canales lentos de calcio.

Además posee importantes propiedades cardioprotectoras, vasoprotectoras, antioxidantes, antiproliferativas y salúrficas.

La acción combinada de sus principios activos, a continuación citadas y presentes en concentraciones moderadas, aportan un importante sinergismo de acción potencializando sus respectivas bondades farmacológicas y minimizando sus efectos adversos.

Carvedilol

Es la mezcla racémica de 2 estereoisómeros, ambos con capacidad de bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos.

El bloqueo beta-adrenérgico no selectivo, se asocia al enantiómero levorrotatorio. Su doble mecanismo de acción contenido en una sola molécula le permite una reducción de la presión arterial a través de acciones farmacológicas complementarias.

Por su acción beta-bloqueadora no selectiva atenúa al sistema renina-angiotensina-aldosterona reduciendo la actividad de la renina plasmática, lo que disminuye la retención de sodio y agua. Al reducir la actividad de la renina plasmática previene la retención de líquidos. No tiene acción simpaticomimética intrínseca.

Reduce la resistencia vascular periférica por su acción vasodilatadora mediada principalmente por bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos. A dosis mayores a las utilizadas regularmente se ha demostrado, en estudios preclínicos, bloqueo de los canales de calcio.

Este modula neurohormonalmente debido a su acción múltiple, actuando con efectos antioxidantes, antiaterosclerosos y antiinflamatorios.

La experiencia de su uso en humanos ha mostrado que el equilibrio entre sus acciones betabloqueadoras y vasodilatadoras, traen como consecuencia los siguientes beneficios: mantenimiento de la función miocárdica al no afectar la fracción de expulsión ventricular izquierda, regulación de la frecuencia cardíaca, flujo y función renal inalterados, disminución de las resistencias periféricas.

Recientemente se están estudiando sus efectos en el endotelio vascular y en las membranas del tejido cardíaco y cerebral mediados, al parecer, por una potente acción antioxidante. También se han descrito efectos benéficos sobre los vasos sanguíneos debido a la inhibición de la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular y la prevención de la formación de la neointima que ocurre con el daño vascular.

Amlodipina

Es un bloqueador de los canales de calcio, ya que inhibe el ingreso del calcio a la célula muscular de los vasos sanguíneos y al interior de los músculos lisos y cardíacos a través de la membrana. Pertenece al grupo de las dihidropiridinas, con acción antihipertensiva y antianginosa. Su acción antihipertensiva se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso de los vasos, y el mecanismo de acción antianginoso, aunque no ha sido completamente esclarecido, se considera que es por reducir la carga isquémica total mediante 2 acciones:

1. Dilata las arteriolas periféricas y, por lo tanto, reduce la resistencia periférica total (post-carga) contra la cual trabaja el corazón. Dado que no hay taquicardia refleja asociada, esta reducción en la carga de trabajo cardíaco se acompaña de una disminución tanto en el consumo de energía por el miocardio como en los requerimientos de oxígeno, haciendo relativamente menor la isquemia miocárdica.

2. Se considera también, que su mecanismo de acción involucra la dilatación de las principales arterias y arteriolas coronarias, tanto en zonas isquémicas como normales, lo que conlleva a un aumento del aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo arterial coronario (angina variante de Prinzmetal).

Clortalidona

Es un salúrfico con vida media larga, disminuye suavemente la tensión. El aumento de la excreción renal de sodio y de agua se efectúa sin sobrecarga para el aparato circulatorio, sin reducción brusca de la volemia y sin alteraciones del equilibrio electrolítico con los correspondientes fenómenos de rebote. El efecto principal consiste en un aumento de la eliminación del sodio y del agua. La disminución del contenido de sodio en todo el organismo implica una respuesta menor de la musculatura vascular a las estimulaciones vasopresoras. El efecto antihipertensor sostenido reposa sobre todo en una reducción de la resistencia periférica. Como muestran estudios sobre la relación dosis efectos de esta sustancia, tampoco son de temer modificaciones metabólicas al tomar pequeñas dosis, la caliemia, la uricemia y la glucemia permanecen generalmente dentro de los valores normales con esta concentración baja pero efectiva.

FARMACOCINETICA

Carvedilol

Se absorbe rápidamente después de su administración oral alcanzando la concentración sérica máxima en aproximadamente 1 hora. Alrededor del 98% se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución es de cerca de 2 l/kg y se incrementa en pacientes con cirrosis hepática. Es raro observar acumulación con su uso a largo plazo siempre que se utilice como se recomienda en la sección correspondiente.

Se ha determinado que sufre un metabolismo activo tanto en modelos animales como en humanos generando una variedad de metabolitos que son eliminados por vía biliar. Los cambios que sufre por el efecto de primer paso son de entre el 60 y el 75%, habiéndose demostrado una circulación enterohepática en animales.

Han sido identificados 3 metabolitos activos que son generados por desmetilación e hidroxilación del anillo fenólico. Estos presentan una actividad beta-bloqueadora compatible al compuesto original pero sin la potencia vasodilatadora del mismo. Alcanzan concentraciones de apenas la décima parte de las alcanzadas por el carvedilol. Su vida media es de entre 6 y 10 horas. Presenta una depuración plasmática de 590 mL / min. Su eliminación es primordialmente por vía biliar. El resto del proceso se realiza a través de la excreción renal de los metabolitos.

Amlodipina

Alcanza su pico máximo en plasma entre las 6 y 12 horas luego de haberse administrado. Su biodisponibilidad es de 60-90% y no se altera en presencia de alimentos. Su eliminación plasmática es bifásica presentando una vida media de 30 a 50 horas. El estado de equilibrio lo logra en 7-8 días de dosis consecutivas.

La insuficiencia renal no altera sus niveles.

La insuficiencia hepática puede hacer que sus niveles se incrementen y sea necesario reducir las dosis pues se metaboliza en el hígado.

El efecto hipotensor se mantiene al menos 24 horas y es mayor a medida que es mayor la hipertensión. Sujetos normotensos tienen poca o ninguna modificación de la presión arterial.

Clortalidona

Su $t_{1/2}$ es de 2.6 horas aproximadamente. El 98-99% se fija a la carbohidrasa de los hematíes a concentraciones sanguíneas de 18 mcg/mL (52.9 mcmol/L).

La fijación proteica de la parte que queda en el plasma es de 76% aproximadamente in vitro. La vida media de eliminación tanto plasmática como hemática es en promedio de 50 horas. Se excreta principalmente por la orina, en gran parte en forma inalterada.

TOXICOLOGIA

No hay evidencia de carcinogénesis, mutagénesis ni teratogénesis.

INFORMACION CLINICA

INDICACIONES

Hipertensión arterial, tanto con enfermedad isquémica cardíaca asociada o sin ella. Pacientes que no respondan adecuadamente con monofármacos o controlados con más de un medicamento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias que lo componen, así como en la insuficiencia cardíaca descompensada clase funcional IV (de la New York Heart Association) que requiera tratamiento inotrópico intravenoso, hipotensión, choque cardiogénico, broncoespasmos, en bradicardia severa y bloqueos aurículo-ventriculares de 2^o y 3^o grado. Insuficiencia hepática renal, hipopotasemia e hiponatremia refractarias a la terapéutica, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

COMPRIMIDOS

ANTIHIPERTENSIVO

EFFECTOS INDESEABLES

Pueden presentarse bradicardia, hipotensión postural y, algunas veces, síncope, edema de localización variable. Náuseas, diarrea, vómito, trombocitopenia, hiperglicemia. Sofocos, somnolencia, fatiga muscular, broncoespasmo, extremidades frías, vértigo y en casos raros, agranulocitosis, colitis isquémica, rash eritematoso.

PRECAUCIONES

En general no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad broncoespástica. Sin embargo, en pacientes sin componente alérgico predominante y con hipertensión arterial que no responden al manejo con otros antihipertensivos, se puede administrar con precaución. Los pacientes con antecedentes de psoriasis, solo deberán utilizarlo cuando se haya evaluado cuidadosamente el índice riesgo / beneficio.

Puede enmascarar los síntomas de tirotoxicosis. Como con otros medicamentos que contienen beta-bloqueadores, puede interferir con el estado de alerta. Esto puede suceder particularmente al iniciar o ajustar la dosis especialmente si se ingieren bebidas alcohólicas.

Debido a que el tratamiento con beta-bloqueadores puede incrementar tanto la sensibilidad hacia alérgenos y la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad y en aquellos sometidos a tratamiento de desensibilización (se extremarán las precauciones ante pacientes con estas situaciones). Deberá informarse a los usuarios de lentes de contacto sobre la posibilidad de reducción en la cantidad de lágrima. Su administración no debe ser suspendida en forma abrupta, particularmente en pacientes con cardiopatía isquémica. Debe disminuirse gradualmente la dosis en un período mínimo de 1 a 2 semanas.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal. Por la clortalidona puede aumentar el nivel de ácido úrico y provocar crisis gotosas en pacientes predispuestos. A pesar de que la tolerancia a glucosa puede ser menor durante el tratamiento, rara vez se observa una diabetes mellitus. Teniendo en cuenta que esta se elimina por vía urinaria en forma inalterada, pueden observarse efectos acumulativos en pacientes con función renal deteriorada.

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

No debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia a menos que el beneficio potencial sea mayor al posible riesgo sobre el feto.

INTERACCIONES

Puede potenciar la acción de otros medicamentos con efecto antihipertensor primario o secundario. Debe vigilarse estrechamente el ECG y la presión arterial de los pacientes cuando se administren concomitantemente, medicamentos antiarrítmicos clase 1 ó calcioantagonistas del tipo del verapamil o diltiazem; estos medicamentos no deben ser administrados junto con este producto.

Durante la administración concomitante con digoxina, se observó un incremento de aproximadamente el 16% en los niveles de digoxina en pacientes con hipertensión arterial. Se recomienda monitorear los niveles de digoxina cuando se inicie, ajuste o suspenda el tratamiento. Cuando deba suspenderse el tratamiento conjunto con clonidina, este debe ser retirado varios días antes de empezar a disminuir la dosis de clonidina. Pueden potenciarse el efecto de la insulina o de los hipoglucemiantes orales. Es posible que se enmascaren o atenuen los signos y síntomas de hipoglicemia (principalmente la taquicardia) por lo que se recomienda el monitoreo periódico de la glucosa sanguínea. Debe tenerse cuidado en aquellos pacientes que se encuentren recibiendo rifampicina o medicamentos similares que pueden disminuir los niveles séricos de este producto, o de la cimetidina, que puede incrementarlos. Durante la anestesia se deberá poner especial atención en la sinergia de sus efectos hipotensor e inotrópico negativo con algunos anestésicos. Puede potenciar el efecto y/o toxicidad de la ciclosporina, la ergotamina o la teofilina.

La administración concomitante de algunas drogas antiinflamatorias no esteroideas, puede atenuar el efecto diurético y antihipertensor de este producto.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosificación accidental o intencional puede existir hipotensión severa, bradicardia, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico y paro cardio-respiratorio. También pueden ocurrir trastornos respiratorios, broncoespasmos, vómito, trastornos del estado de vigilia y convulsiones generalizadas. Además de las medidas generales de emergencia deberá tenerse especial cuidado en el monitoreo de los signos vitales inclusive en unidades de terapia intensiva si fuera necesario.

La duración del tratamiento deberá tomar en cuenta la vida media prolongada del producto y su redistribución de otros compartimentos por lo que deberá continuarse por un tiempo suficiente, dependiendo de la severidad de la sobredosis y hasta que el paciente se estabilice.

USO Y DOSIS

Salvo indicación contraria del médico la dosis normal habitual es de un comprimido cada 12 ó 24 horas.

VIA DE ADMINISTRACION

Oral.

Antes de consumir este o cualquier otro medicamento, debe siempre consultar a su médico.

En caso de un marcado efecto secundario, sea este por sobredosis o reacción particular, acuda inmediatamente a su médico.

INFORMACION FARMACEUTICA

DURACION DE ESTABILIDAD

Verificar fecha de vencimiento señalada en el envase.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU CONSERVACION

Conservar a una temperatura menor o igual a los 30°C, proteger de la luz.

PRESENTACION

Caja conteniendo 3 tirillas de 10 comprimidos.

NOTA IMPORTANTE

Este producto se encuentra envasado y protegido en una adecuada y rigurosa laminación, especialmente diseñada para evitar su exposición con la luz y humedad, descartando además que por descuidos involuntarios los niños puedan acceder al mismo.

Registro Industrial No. 14109

Registro Sanitario No. 2001-2415

Venta por receta médica.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fabricado por Ethical Pharmaceutical, S.R.L.

de República Dominicana.

Doc. No.: YDP1108

Rev.: G

Aprob. por: Gte. Desarrollo de Productos / Gte. Mercado

Ethical

Pi000207