Carved®-D

Carvedilol
Clortalidona

COMPRIMIDOS

ANTIHIPERTENSIVO

COMPOSICION
Cada comprimido contiene:
Carvedilol 25mg
Clortalidona 12.5mg
Excipientes, c.s.

PROPIEDADES
Es un medicamento de múltiple acción cardiovascular que interviene en forma positiva con la regulación de la presión arterial al bloquear los receptores simpáticos beta 1 y beta 2, actuando como salurético y además vasodilatador al bloquear los receptores simpáticos alfa 1.

El carvedilol muestra efectos cardio y vaso protectores, los cuales son independientes del bloqueo beta o alfa, por ej., posee importantes propiedades antioxidantes y antiproliferativas.
Es la mezcla racémica de 2 esteroisómeros, 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.
El bloqueo beta protege al miocardio de las acciones dañinas de las catecolaminas que incluyen muerte del miocito y arritmias.
Por su acción betabloqueadora no selectiva disminuye la actividad de la renina plasmática con las consecuencias que esto trae para la formación de angiotensina, niveles de aldosterona y la no retención de líquido.
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 pre-clínicos, bloqueo de los canales de calcio.
Modula neurohormonalmente debido a su acción múltiple actuando, además de lo citado, a través de su efecto antioxidante, antiateroscleroso y antirremodelador.
La experiencia del uso en humanos ha mostrado que el equilibrio entre sus acciones betabloqueadora y vasodilatadora, 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 la resistencia vascular periférica.
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 neoíntima que ocurre con el daño vascular.

La clortalidona es un salurético 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 droga, 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
El 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 generados por desmetilación e hidroxilación del anillo fenólico. Estos presentan una actividad betabloqueadora compatible al compuesto original pero sin la potencia vasodilatadora del mismo. Alcanzan concentraciones de apenas la décima parte de las alcanzadas por esta droga. La 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.
El $t_{½}$ de la clortalidona es de 2.6 horas aproximadamente. El 98-99% se fija a la carboanhidrasa 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
Está indicado en:
Hipertensión esencial: Puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos.
Cardiopatía isquémica: Ha demostrado ser eficaz para el tratamiento a largo plazo de distintos síndromes isquémicos coronarios como la angina crónica estable, la isquemia miocárdica silenciosa, angina inestable y disfunción ventricular izquierda por isquemia.
Insuficiencia cardíaca: Está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca clases funcionales II – III (de la New York Heart Association) sometidos a tratamiento estándar con diurético, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, digital y/o vasodilatadores, para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por causa cardiovascular, incrementar el bienestar del enfermo y retrasar la progresión de la enfermedad. Puede utilizarse como complemento de manejo farmacológico estándar de la insuficiencia cardíaca aún en aquellos pacientes que por cualquier causa no estuvieran recibiendo digital, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, hidralazina o nitratos.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
Insuficiencia cardíaca descompensada clase funcional IV (de la New York Heart Association) que requiera tratamiento inotrópico intravenoso, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica que curse con componente broncoespástico en pacientes que estén recibiendo tratamiento oral o inhalado, disfunción hepática clinicamente manifiesta, bloqueo aurículo-ventricular de 2do ó 3er grados, bradicardia severa (< 50 latidos/min.), choque cardiogénico, síndrome del seno enfermo (incluyendo bloqueo sino-atrial), hipotensión severa (presión arterial sistólica < 85 mmHg), feocromocitoma (a menos que se encuentre bajo control adecuado con bloqueo alfa).
Insuficiencia hepática, renal, hipopotasemia e hiponatremia refractarias a la terapéutica, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

EFECTOS INDESEABLES
A continuación se enlistan los efectos indeseables más frecuentemente observados en el grupo de carvedilol en los estudios clínicos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y que no se presentaron con incidencia equivalente en el grupo placebo.
Sistema Nervioso Central: Con frecuencia mareos.
Sistema Cardiovascular: Con frecuencia, bradicardia, hipotensión postural y, algunas veces , síncope, edema de localización variable. En casos aislados se han reportado bloqueo aurículo-ventricular y agravamiento de la insuficiencia cardíaca, particularmente durante la fase de aumento progresivo de la dosis.
Sistema Gastrointestinal: Frecuentemente, náuseas, diarrea y vómito.
Hematológicos: Trombocitopenia.
Metabólicos: Hiperglicemia (en pacientes con diabetes mellitus preexistente), incremento de peso e hipercolesterolemia. Todo esto muy raramente.
Otros: Anormalidades en la percepción visual y, raramente, trastornos de la función renal.
El perfil de eventos adversos asociados a su uso en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial y de la enfermedad coronaria cardíaca es similar al observado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca pero con una incidencia menor.
Sistema Nervioso Central: Con frecuencia mareos.
Sistema Cardiovascular: Con frecuencia, bradicardia, hipotensión postural y, algunas veces, síncope, principalmente al inicio del tratamiento. Algunas personas presentan trastornos de la circulación periférica (miembros fríos). En casos aislados se han reportado bloqueo auriculo-ventricular, angina de pecho y exacerbación de los síntomas de pacientes con fenómeno de Raynaud o claudicación intermitente. Se han reportado progresión de la insuficiencia cardíaca y edema periférico.
Sistema Respiratorio: Algunas veces congestión nasal, asma y disnea, en personas con predisposición.
Sistema Gastrointestinal: Frecuentemente, trastornos digestivos (como náusea, dolor abdominal, diarrea y en ocasiones constipación y vómito).

Química Sanguínea y Hematologia: Casos aislados de cambios en las transaminasas séricas, trombocitopenia y leucopenia.
Otros: Dolor en las extremidades, reducción de las lágrimas, algún caso de impotencia sexual, trastornos visuales y enrojecimiento ocular, sequedad bucal y problemas para la micción.

PRECAUCIONES
En general no se recomienda la administración de betabloqueadores 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 este producto con precaución. Los pacientes con antecedentes de psoriasis solo deberán recibir agentes betabloqueadores, cuando se haya evaluado cuidadosamente el índice riesgo/beneficio.
La administración de este producto puede enmascarar los síntomas de tirotoxicosis. Como con otros agentes betabloqueadores, este producto puede interferir con el estado de alerta. Esto puede suceder particularmente al iniciar o ajustar el medicamento y si se ingieren bebidas alcohólicas durante el mismo.
Debido a que el tratamiento con betabloqueadores puede incrementar tanto la sensibilidad hacia alergenos 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 ser utilizado con cautela en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con digital diuréticos y/o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ya que tanto este producto y la digital disminuyen la velocidad de conducción aurículo-ventricular. En pacientes con insuficiencia cardíaca puede ocurrir agravamiento de la insuficiencia cardíaca o retención de líquidos durante la fase de aumento progresivo de la dosis de este producto. En tal caso, se debe considerar aumentar la dosis de diurético, antes de proseguir al siguiente nivel de dosis.

La clortalidona puede aumentar el nivel de ácido úrico y provocar crisis gotosas en pacientes predispuestos.
A pesar de que la tolerancia a la glucosa puede ser menor durante el tratamiento, rara vez se observa una diabetes mellitus. Teniendo en cuenta que 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
Como con otros agentes betabloqueadores y diuréticos, este producto puede potenciar la acción de otros medicamentos con efecto antihipertensor primario o secundario. Como con otros agentes betabloqueadores, 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 por vía intravenosa junto con este producto.
Durante la administración concomitante de este producto y 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 con este producto. Cuando deba suspenderse el tratamiento conjunto de este producto y clonidina, este producto debe ser retirado varios días antes de empezar a disminuir la dosis de clonidina. Pueden potenciarse el efecto de la insulina o de los hipoglicemiantes orales. Es posible que se enmascaren o atenúen 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 carvedilol o cimetidina que puede incrementarlos. Durante la anestesia se deberá poner especial atención en la sinergia de los efectos hipotensor e inotrópico negativo de carvedilol con algunos anestésicos.
Los diuréticos potencian la acción de los derivados del curare.
La administración concomitante de algunas drogas antiinflamatorias no esteroideas, p. ej. indometacina, puede atenuar el efecto diurético y antihipertensor.

SOBREDOSIS
En caso de sobredosificación accidental o intencional puede existir hipotensión severa, bradicardia, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, paro cardio-respiratorio, 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. Se puede requerir de alguno o algunos de los siguientes tratamientos de apoyo:
Atropina: 0.5 a 2 mg I.V. (para bradicardia acentuada).
Glucagón: Iniciando con 1 a 10 mg I.V. seguida de infusión continua a dosis de 2 a 5 mg/h (como apoyo a la función cardiovascular).
Se pueden utilizar simpaticomiméticos de acuerdo al peso corporal y efecto logrado: dobutamina, isoprenalina, orciprenalina o adrenalina.
Si hay predominio del colapso vascular debe utilizarse epinefrina o norepinefrina monitoreando constantemente las condiciones circulatorias.
En casos excepcionales de falta de respuesta a los medicamentos para el manejo de la bradicardia deberá instalarse un marcapasos.
Se pueden utilizar broncodilatadores para el broncoespasmo y diazepam o clonazepam en caso de crisis convulsivas.
La duración del tratamiento con los antídotos apropiados deberá tomar en cuenta la vida media prolongada de este producto y su redistribución de otros compartimientos 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
Hipertensión esencial:
Es recomendable la administración de la dosis diaria en una sola toma al día. En adultos debe iniciarse con la mitad de la dosis durante los primeros dos días continuando con un comprimido diariamente. En caso necesario, deberá ajustarse la dosis con incrementos a intervalos no menores a dos semanas hasta la dosis máxima recomendada de dos comprimidos al día en una sola toma o dividida cada 12 horas. En los ancianos, la mitad de la dosis puede ser suficiente para el control satisfactorio de algunos pacientes de este grupo de edad. Si no se logra el adecuado control de la presión podrá incrementarse la dosis a intervalos de cuando menos dos semanas hasta alcanzar, en caso necesario, la dosis máxima estipulada.
Cardiopatía isquémica:
La dosis recomendada para el inicio del tratamiento es la mitad de la dosis cada 12 horas durante los primeros dos días continuando con un comprimido cada 12 horas. En caso necesario, se podrá incrementar la dosis a intervalos de cuando menos 2 semanas hasta la dosis máxima recomendada en adultos, dividida en 2 tomas diarias. En ancianos la dosis máxima recomendada es de dos comprimidos al día, dividida en dos tomas diarias.
Insuficiencia cardíaca:
La dosis debe ser individualizada y estrechamente supervisada por el médico durante la fase de aumento progresivo de dosis. En aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con diurético, digital y/o inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, deberán estabilizarse las dosis de estos medicamentos antes de iniciar con este producto. La dosis deberá incrementarse cada 2 semanas hasta el nivel máximo tolerado.
Antes de cada aumento en la dosis del paciente, el médico tratante deberá evaluar si existen síntomas de progresión de la insuficiencia cardíaca o de vasodilatación excesiva.
En caso de progresión incipiente de la insuficiencia cardíaca o de retención de líquidos, deberá tratarse aumentando la dosis de diurético. Los síntomas de vasodilatación pueden ser inicialmente manejados reduciendo la dosis del diurético. Si persisten los síntomas, puede reducirse la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (si lo estuviera recibiendo) seguido de la disminución de la dosis de este producto en caso necesario. Bajo las circunstancias anteriores, la dosis no deberá incrementarse hasta haberse estabilizado los síntomas de progresión de la insuficiencia cardíaca o de vasodilatación.

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 accesar al mismo.

Registro Industrial No. 14109
Registro Sanitario No. 2001-0797
Venta por receta médica.
Mantener fuera del alcance de los niños.

Fabricado por Ethical Pharmaceutical, S.R.L.
de República Dominicana.

Ethical

Pi000122

Doc. No.: YDP1208
Rev.: E
Aprob. por: Gte. Desarrollo de Productos / Gte. Mercadeo