

Dilatrend

Carvedilol

Vía oral
Comprimidos

Industria Argentina | Venta bajo receta

FÓRMULAS

Dilatrend comprimidos 3,125 mg: Cada comprimido contiene **Carvedilol 3,125 mg**. Excipientes: Azúcar; Lactosa monohidratada; Povidona; Ácido silícico coloidal; Crosopovidona; Óxido de hierro rojo; Estearato de magnesio.

Dilatrend comprimidos 6,25 mg: Cada comprimido contiene **Carvedilol 6,25 mg**. Excipientes: Sacarosa; Lactosa monohidratada; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Crosopovidona; Óxido de hierro amarillo; Estearato de magnesio.

Dilatrend comprimidos 12,5 mg: Cada comprimido contiene **Carvedilol 12,5 mg**. Excipientes: Sacarosa; Lactosa monohidratada; Povidona; Dióxido de silicio coloidal; Crosopovidona; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro rojo; Estearato de magnesio.

Dilatrend comprimidos 25 mg: Cada comprimido contiene **Carvedilol 25 mg**. Excipientes: Lactosa; Sacarosa; Povidona; Crosopovidona; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio.

Dilatrend comprimidos 50 mg: Cada comprimido contiene **Carvedilol 50 mg**. Excipientes: Crosopovidona; Estearato de magnesio; Azúcar refinada; Lactosa monohidrato; Kollidon K25; Ácido silícico coloidal.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente bloqueador de los receptores alfa y beta adrenérgicos.

INDICACIONES

Hipertensión arterial esencial (leve a moderada). Prevención de las crisis anginosas en pacientes con angina de pecho crónica estable. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca estable leve a severa (clases II a IV de la NYHA), en combinación con terapia estándar (diuréticos, digoxina, inhibidores de la ECA). Se utiliza tanto para miocardiopatía isquémica como para miocardiopatías idiopáticas y de otras etiologías.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción / Farmacodinamia

El Carvedilol es un inhibidor de los receptores adrenérgicos que posee múltiples efectos. Conduce a un bloqueo de los receptores alfa-1, beta-1 y beta-2 adrenérgicos. Se ha demostrado que ejerce un efecto protector sobre los órganos, que es un potente antioxidante y que tiene acción antiproliferativa sobre las células musculares lisas. Es una mezcla racémica y los dos enantiómeros (R(+)-y S(-)) presentan las mismas propiedades alfabloqueantes y antioxidantes. La acción betabloqueante no es selectiva para los receptores beta-1 y beta-2 adrenérgicos y solamente el enantiómero S(-) levigiro posee propiedades betabloqueantes. El Carvedilol no ejerce ninguna actividad simpaticomimética intrínseca, pero tiene propiedades de estabilización de membrana (tal como el propranolol). Inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona por bloqueo de los receptores beta, circunstancia que reduce la liberación de renina. Por lo tanto, la retención de líquidos es rara. El Carvedilol disminuye la resistencia vascular periférica por bloqueo selectivo de los receptores alfa-1 adrenérgicos. Atenúa la elevación de la presión arterial desencadenada por la fenilefrina, un agonista de los receptores alfa-1 adrenérgicos, pero no la elevación de la presión arterial inducida por la angiotensina II. El Carvedilol no altera el perfil lipídico. No modifica la relación normal entre lipoproteínas de alta densidad y las de baja densidad (HDL/LDL).

Farmacocinética

Absorción: Después de la administración oral, **Dilatrend** es rápidamente absorbido. Los picos plasmáticos se alcanzan en aproximadamente 1-2 horas. Dado el metabolismo marcado durante el primer paso hepático, la biodisponibilidad absoluta es del orden del 25% (12-49%). **La extracción del primer pasaje es estereoespecífica:** La biodisponibilidad del enantiómero R (actividad alfa-1 bloqueante) es casi 2,5 veces más elevada que la del enantiómero S (actividad betabloqueante y alfa-1 bloqueante). La biodisponibilidad no se modifica por la ingestión simultánea de alimentos, pero la tmax se demora. **Dilatrend** es altamente lipofílico. **Distribución:** El volumen de distribución en estado de equilibrio (VDss) es del orden de 2 litros / kg. **Dilatrend** se liga en 98% a las proteínas plasmáticas. **Metabolismo:** Dilatrend experimenta una degradación casi total en compuestos que son esencialmente eliminados por la bilis. En primer lugar **Dilatrend** se metaboliza en el hígado; la glucuronidación es una de las principales reacciones. Bajo el efecto de una demetilación y de una hidroxilación a nivel del anillo fenol, se forman tres metabolitos activos con propiedades betabloqueantes. En comparación con **Dilatrend**, los tres principales metabolitos tienen una débil actividad vasodilatadora. Al cabo de una hora, las concentraciones plasmáticas máximas de los metabolitos activos fueron aproximadamente un 20% de las del Carvedilol. Además, dos metabolitos hidroxibazoles son antioxidantes muy potentes, con una actividad 30 a 80 veces más elevada que la de **Dilatrend**. **Eliminación:** Después de la administración oral, la vida media de eliminación de Dilatrend oscila entre 6 y 10 horas. El clearance plasmático es de aproximadamente 590 ml / minuto. La excreción es

esencialmente biliar. Las heces representan la vía principal de eliminación. En la orina, se elimina menos del 2% bajo forma inmodificada y alrededor de 15 % bajo forma de metabolitos. Si el producto se utiliza de acuerdo con las prescripciones es improbable que produzca una acumulación de **Dilatrend** durante el tratamiento continuo.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: En tratamientos prolongados con Carvedilol no se alteran ni la autorregulación de la perfusión renal ni la filtración glomerular. En los pacientes hipertensos con insuficiencia renal no se registró ningún cambio significativo concerniente a la vida media de eliminación o a la concentración plasmática máxima. Estos pacientes presentan, sin embargo, un aumento del ABC de 40-50%. La eliminación renal de la sustancia madre disminuye en los pacientes con insuficiencia renal, pero las modificaciones de los parámetros farmacocinéticos son, no obstante, mínimas. Varios estudios abiertos han demostrado que el Carvedilol es eficaz en los pacientes con hipertensión renal. Esto vale igualmente para los pacientes con insuficiencia renal crónica, los pacientes dializados y los transplantados renales. Después de la administración de 10 mg de Dilatrend por vía oral, la concentración plasmática máxima se observó después de 1,5 horas, tanto los días de diálisis como en aquellos sin diálisis. Al cabo de 24 horas no se detectó ningún indicio de la sustancia activa en el plasma. El Carvedilol provoca una disminución progresiva de la presión arterial, tanto en los días de diálisis como en aquellos sin diálisis. El efecto antihipertensivo es comparable al observado en pacientes con función renal normal. El Carvedilol no se elimina durante la diálisis porque no atraviesa la membrana de diálisis, probablemente por su fuerte ligadura a las proteínas plasmáticas.

Pacientes con insuficiencia hepática: En los pacientes con cirrosis hepática, la disponibilidad sistémica del medicamento es hasta 80% más elevada, dado el débil efecto del primer pasaje. Por consiguiente, el Carvedilol está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática manifiesta (véase Contraindicaciones).

Pacientes ancianos: La edad de los pacientes influye sobre la farmacocinética de **Dilatrend**. La concentración plasmática de Dilatrend es aproximadamente 50% más elevada en los ancianos que en los jóvenes. En los ancianos la C^{max} y el ABC pueden estar aumentados; en tal caso, se requiere adaptar la posología.

Niños: Sólo se dispone de datos limitados referidos a la farmacocinética de **Dilatrend** en pacientes menores de 18 años.

Pacientes diabéticos: En los pacientes hipertensos con diabetes mellitus no-insulinodependiente el Carvedilol no tuvo ningún efecto sobre la glucemia en ayunas, sobre la glucemia postprandial ni sobre la hemoglobina glicosilada HbA1c. No se necesita modificar la posología de los antihipertensivos.

En los pacientes con diabetes mellitus no-insulinodependiente, el Carvedilol no manifestó ningún efecto estadísticamente significativo en el test de tolerancia a la glucosa. En los hipertensos no diabéticos que presentan una disminución de la respuesta a la insulina (síndrome X), el Carvedilol mejoró ligeramente la sensibilidad a la insulina. Los mismos resultados se registraron en los pacientes con diabetes mellitus no-insulinodependiente.

Metabolizadores lentos: En caso de hidroxilación lenta (metabolizadores lentos del tipo esparteína y debrisoquina (CYP 2D6)), puede producirse una elevación de la concentración del Carvedilol. Este hecho se debe principalmente al aumento de la concentración del enantiómero R (actividad inhibidora alfa-1).

Datos preclínicos

El Carvedilol no demostró efecto cancerígeno durante los estudios de carcinogenicidad en animales.

El Carvedilol no reveló ser mutagénico en los tests in vitro e in vivo realizados en mamíferos y no mamíferos. La administración de dosis tóxicas de Carvedilol a ratas grávidas condujo a trastornos de la fertilidad. Con dosis elevadas se observó retraso del crecimiento/desarrollo de animales jóvenes. En conejos y ratas que recibieron dosis 38 a 100 veces las recomendadas en seres humanos se observaron efectos embriotóxicos pero no malformaciones.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Hipertensión esencial

Adultos: La dosis inicial es de 12,5 mg por día en una sola toma durante los primeros dos días. Luego se recomienda continuar el tratamiento con una dosis diaria única de 25 mg. Si el efecto es insuficiente, se puede aumentar la dosis diaria a más tardar después de dos semanas, a 50 mg, administrados en uno o dos tomas. La dosis diaria máxima en caso de hipertensión es de 50 mg.

Pacientes ancianos: En algunos pacientes la dosis diaria única de 12,5 mg es suficiente para un control adecuado de la presión arterial. Si el efecto es insuficiente, esta dosis puede aumentarse en forma progresiva, en intervalos de por lo menos dos semanas, hasta 50 mg por día como máximo, administrados en una o dos tomas. En general, no debe excederse la posología de 25 mg, dos veces por día.

Angina de pecho: La posología inicial es de 12,5 mg dos veces por día durante los dos primeros días. Luego se recomienda una posología de 25 mg dos veces por día. Si el efecto es insuficiente, se puede pasar en forma progresiva, en intervalos de por lo menos dos semanas, a la dosis máxima de 100 mg por día, distribuida en dos tomas diarias.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a severa (clases II a IV de la NYHA): La posología debe ser ajustada en forma individual y estrictamente monitorizada durante la fase de titulación. La posología de los digitales, diuréticos e inhibidores de la ECA debe ser establecida antes de comenzar el tratamiento con **Dilatrend**. La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 3,125 mg, dos veces por día durante dos semanas. Si esta dosis es bien tolerada, se puede pasar en forma progresiva a 6,25 mg, dos veces por día (1 comprimido de **Dilatrend** de 6,25 mg x 2) a intervalos de por lo menos dos semanas, luego a 12,5 mg, dos veces por día (1 comprimido de **Dilatrend** de 12,5 mg x 2) y hasta 25 mg, dos veces por día (1 comprimido de **Dilatrend** de 25 mg x 2). La dosis debe ser aumentada hasta el máximo tolerado por cada paciente.

La dosis máxima recomendada es de 25 mg, dos veces por día, para los pacientes que pesan hasta 85 kg y de 50 mg, dos veces por día, para aquellos que pesan más de 85 kg. Antes de aumentar la dosis, el médico tratante debe determinar si el paciente presenta síntomas de agravación de la insuficiencia cardíaca o de vasodilatación (caída de la presión arterial, vértigo) o incluso bradicardia. Un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca o una retención de líquidos deben ser tratados con un aumento de las dosis de diuréticos, siendo a veces necesario reducir la dosis de **Dilatrend** o interrumpir provisoriamente su administración.

Si el tratamiento se suspende más de dos semanas, se reiniciará con una dosis de 3,125 mg y como se indicara anteriormente, esta dosis se aumentará con intervalos de dos semanas.

Al comienzo, los síntomas de vasodilatación deben ser tratados mediante una reducción de la dosis de los diuréticos. Si los síntomas persisten, será preciso disminuir la dosis del inhibidor de la ECA y luego reducir la dosis de **Dilatrend**. En ese caso, la dosis de Carvedilol no debe ser incrementada hasta tanto los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la vasodilatación hayan disminuido.

La eficacia y la seguridad del Carvedilol en pacientes menores de 18 años aún no han sido estudiadas.

Pacientes con insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal, no es necesario reducir la dosis inicial (véase Farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática, la titulación debe efectuarse con prudencia (véase Farmacocinética y Contraindicaciones).

Forma de administración: Los comprimidos deben ser ingeridos con suficiente líquido. No es necesario tomar los comprimidos durante las comidas. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia cardíaca deben tomar los comprimidos con alimentos con el fin de demorar la absorción y reducir la incidencia de efectos ortostáticos. En general, el tratamiento con **Dilatrend** es de larga duración. No debe interrumpirse en forma brusca, sino en forma progresiva, durante un período de algunos días (por ejemplo, reducir la dosis a la mitad cada tres días). Esto afecta en particular a los pacientes que padecen una afección coronaria.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Insuficiencia cardíaca descompensada, en los pacientes que requieren un tratamiento de mantenimiento con sustancias inotrópicas administradas por vía intravenosa. Enfermedades respiratorias crónicas obstructivas, asma bronquial (dos decesos se han comunicado debido a crisis asmáticas que sobrevinieron a continuación de una dosis única), rinitis alérgica, edema de la glotis, cor pulmonale. Síndrome del nódulo sinusal (incluyendo bloqueo sinoaucular), bloqueo auriculo-ventricular de segundo y tercer grado, bradicardia severa (menos de 45-50 latidos/minuto en reposo). Hipotensión severa (presión arterial sistólica <85 mmHg), shock cardiogénico, infarto de miocardio con complicaciones. Insuficiencia hepática clínicamente manifiesta, acidosis metabólica, administración concomitante con inhibidores de la MAO (con excepción de la sustancias inhibidores de la MAO-B), metabolizadores lentos del tipo debrisoquina y metilfenitoína.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Los pacientes con feocromocitoma sólo pueden ser tratados con **Dilatrend** en presencia de bloqueo alfa-adrenérgico suficiente.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, tratados con digitales, diuréticos y/o inhibidores de la ECA, es preciso utilizar **Dilatrend** con prudencia, dado que los diuréticos y **Dilatrend** pueden demorar la conducción auriculoventricular y que **Dilatrend** puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los digitales (véase Interacciones).

Dada la limitada experiencia terapéutica, no es conveniente utilizar **Dilatrend** en las siguientes situaciones: En los niños, durante hipertensión arterial inestable o secundaria, en angor inestable, en caso de bloqueo de rama completa, en trastornos de la irrigación arterial periférica en estado terminal, dado que los betabloqueantes pueden provocar o agravar los síntomas de insuficiencia arterial en estos pacientes, tendencia al descenso de la presión arterial al cambiar de posición (ortostatismo), así como en casos de tratamiento simultáneo con determinados antihipertensivos (antagonistas de los receptores alfa-1).

Los pacientes tratados con betabloqueantes que manifiesten graves reacciones de hipersensibilidad o se sometan a un tratamiento de sensibilización pueden desarrollar un aumento de la sensibilidad a los alérgenos, así como reacciones anafilácticas severas. En estos casos, se impone suma prudencia.

Los pacientes que sufren de psoriasis o tienen antecedentes familiares de psoriasis no deben recibir medicamentos betabloqueantes, entre ellos **Dilatrend**, sin haber evaluado en forma exhaustiva la relación riesgo / beneficio. Si se debe suspender el tratamiento con **Dilatrend** en pacientes hipertensos que experimentan al mismo tiempo una coronariopatía, se recomienda reducir las dosis en forma escalonada, como con cualquier medicamento con propiedades betabloqueantes.

En los estudios clínicos se observó bradicardia en 2% de los pacientes hipertensos y en 9% de aquellos afectados por insuficiencia cardíaca. Si la frecuencia cardíaca desciende por debajo de 55 latidos / minuto, es preciso reducir la posología. Durante el tratamiento con **Dilatrend** se registró hipotensión en 9,7% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y síncope en 3,4%, contra respectivamente 3,6% y 2,5% en aquellos que recibieron placebo. El riesgo de aparición de estos efectos fue mayor durante los primeros 30 días de tratamiento, período que corresponde a la fase de progresión ascendente de la posología (véase Posología y Forma de administración). Durante un tratamiento simultáneo con antagonistas del calcio del tipo verapamilo o diltiazem o con otros antiarrítmicos, se requiere un control estricto de la presión arterial y del ECG.

En los pacientes ancianos, la primera dosis de **Dilatrend** puede ocasionar una caída pronunciada de la presión arterial.

Es posible que bajo el efecto del bloqueo betaadrenérgico, **Dilatrend** enmascare los síntomas de hipertiroidismo como la taquicardia. Una interrupción brusca del bloqueo betaadrenérgico puede provocar una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo.

Dada la sinergia de los efectos inotrópicos negativos del Carvedilol y de los anestésicos, se requiere suma prudencia en los pacientes que deben someterse a una operación bajo anestesia general.

Es necesario un control médico estricto en los pacientes con diabetes mellitus lábil. Es conveniente advertir a los pacientes diabéticos sobre el hecho de que **Dilatrend** puede enmascarar o atenuar los síntomas de una hipoglucemia, en particular la taquicardia. Los betabloqueantes no selectivos pueden intensificar una hipoglucemia inducida por la insulina y demorar la normalización de los niveles de glucosa. Por lo tanto, será necesario controlar la glucemia en forma periódica y en ocasiones ajustar la posología de la insulina y de los antihipertensivos orales.

En pacientes con claudicación intermitente o con síndrome de Raynaud, pueden agravarse los síntomas.

En los pacientes que usan lentes de contacto debe recordarse la posibilidad de una reducción de la secreción lagrimal.

Anestesia con acción inotrópica negativa: Véase Interacciones.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca puede sobrevinir un empeoramiento de la insuficiencia o retención de líquidos durante la fase de progresión ascendente de la posología de **Dilatrend**.

Si estos síntomas aparecen, será preciso aumentar la dosis del diurético e interrumpir el aumento de la dosis de **Dilatrend** hasta que el estado del paciente se haya estabilizado. En algunos casos puede ser necesario reducir la dosis de Dilatrend, o suspender el tratamiento (véase Posología y Forma de administración).

En pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y que presentan presión arterial baja (presión sistólica <100 mmHg), trastornos coronarios u otras enfermedades vasculares y/o insuficiencia renal se observó una agravación reversible de la función renal con el tratamiento con **Dilatrend**. Después de suspender el medicamento, la función renal recuperó su nivel inicial. En los pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen factores de riesgo, conviene controlar la función renal durante la fase de progresión ascendente de la posología y, en caso de

aggravación, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

En los pacientes con feocromocitoma, es necesario administrar un alfabloqueante antes de prescribir un betabloqueante. Aunque **Dilatrend** reúne las dos propiedades, hasta el momento no se dispone de ninguna experiencia al respecto. Por ello se debe extremar la prudencia cuando se administre **Dilatrend** a pacientes con feocromocitoma.

Las sustancias que tengan una actividad no selectiva pueden provocar dolores torácicos en los pacientes con angor de Prinzmetal. No se dispone de ninguna experiencia clínica en estos casos, aunque la propiedad alfabloqueante de **Dilatrend** pueda impedir estos síntomas. En estos pacientes el tratamiento con **Dilatrend** debe ser establecido con toda la prudencia necesaria.

En general, los pacientes con broncoespasmo no deben recibir betabloqueantes porque el aumento de la resistencia de las vías respiratorias puede ocasionar una disnea. **Dilatrend** puede, no obstante, ser utilizado con cautela en los pacientes que no responden al tratamiento con otros antihipertensivos o que no lo toleran. Si se administra **Dilatrend**, es preciso recurrir con prudencia a la más pequeña dosis eficaz para poder reducir la inhibición de los agonistas beta endógenos y exógenos. Los pacientes que padecían broncoespasmos fueron incluidos en los estudios clínicos cuando no tenían necesidad de ningún medicamento administrado por vía oral o en inhalación para tratar sus reacciones broncoespásticas. Las recomendaciones posológicas deben ser rigurosamente respetadas y la dosis reducida cuando se sospecha un broncoespasmo durante la fase de aumento de la posología.

Se puede administrar **Dilatrend** a los pacientes que experimentan en forma paralela insuficiencia ventricular izquierda y cuya insuficiencia cardíaca ya esté tratada con digitálicos, diuréticos y/o inhibidores de la ECA. Sin embargo, dado que estos pacientes dependen de una cierta estimulación simpaticomimética para el mantenimiento de la circulación, se recomienda respetar las recomendaciones posológicas que se aplican a los pacientes con insuficiencia cardíaca.

En los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, el tratamiento con **Dilatrend** podría provocar una **hipoglucemia** de la hiperglucemia, lo cual implica una intensificación del tratamiento hipoglucemiante. Por lo tanto, se aconseja controlar estrictamente los niveles de glucemia durante la administración de **Dilatrend**, durante el ajuste de la posología o cuando se interrumpa el tratamiento.

Durante el tratamiento con **Dilatrend** se han observado ocasionalmente leves alteraciones hepáticas que fueron confirmadas durante una nueva exposición al producto. En los estudios controlados referidos a pacientes hipertensos, la incidencia de los trastornos de la función hepática, señalados como efectos adversos, fue de 1,1% en los pacientes tratados con **Dilatrend**, contra 0,9% en aquellos que recibieron placebo. En el marco de un estudio controlado contra placebo un paciente tratado con Carvedilol fue retirado del estudio debido a trastornos de la función hepática.

En estudios controlados sobre insuficiencia hepática crónica, la incidencia de los trastornos de la función hepática, señalados como efectos adversos, fue de 5% en los pacientes tratados con **Dilatrend** contra 4,6% en aquellos que habían recibido placebo. Tres pacientes tratados con Carvedilol (0,4%) en los estudios controlados contra placebo y dos pacientes que recibieron un placebo (0,5%) fueron retirados del estudio debido a trastornos de la función hepática.

La alteración hepática fue reversible y sólo ocasionó síntomas clínicos leves, tanto en el tratamiento de corta duración como en el tratamiento a largo plazo. No se señaló ningún deceso atribuido a los trastornos de la función hepática. Desde los primeros síntomas / signos de un trastorno de la función hepática (por ejemplo, prurito, urticaria oscura, falta de apetito prolongada, ictericia, dolores a la presión en el cuadrante superior derecho o síntomas pseudogripales inexplicados), conviene realizar análisis biológicos. Si los resultados confirman alteración hepática o ictericia, será necesario suspender el Carvedilol y no administrarlo nuevamente.

Es conveniente efectuar las siguientes recomendaciones a los pacientes:

- Los pacientes no deben interrumpir o suspender el tratamiento con **Dilatrend** sin acuerdo mutuo con su médico tratante;
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben consultar con su médico a partir del momento que observen signos o síntomas de agravación de su insuficiencia cardíaca (aumento de peso, ahogo);
- En posición de pie, pueden producirse caídas de la presión arterial y ocasionar vértigos, así como, en casos raros, pérdida de la conciencia; los pacientes deben sentarse o acostarse si experimentan estos síntomas;
- Los pacientes que tienen vértigo o fatiga no deben conducir vehículos ni emprender tareas peligrosas.
- Esto es válido, además, para todos los pacientes al comienzo del tratamiento y durante la fase de aumento de la posología. Los pacientes deben consultar con su médico a partir del momento que experimenten vértigo o pérdida de conciencia durante la fase de progresión de la posología;
- Deben tomar **Dilatrend** en el transcurso de la comidas;
- Los pacientes diabéticos deben informar a su médico sobre cualquier cambio que sobrevenga en los valores de su glucemia;
- Los pacientes que llevan lentes de contacto pueden comprobar una reducción de la secreción lagrimal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Dado los efectos adversos posibles de **Dilatrend** (por ejemplo, vértigo, fatiga), debe actuarse con suma prudencia al conducir vehículos o utilizar máquinas. Mayor precaución se requiere al comenzar el tratamiento, durante el aumento de la posología, cuando se producen cambios en las medicaciones concomitantes, así como durante el consumo simultáneo de alcohol.

Embarazo - Lactancia: Los estudios realizados en los animales han demostrado efectos adversos sobre el feto (véase Datos preclínicos) y no se dispone de ningún dato concerniente a los seres humanos. Se ha podido detectar la presencia de Dilatrend en la leche materna de los animales. Por estos motivos, Dilatrend no debe ser utilizado durante el embarazo ni durante el período de lactancia.

Interacciones medicamentosas

Cuando se administra Dilatrend en forma simultánea con otros fármacos, deberán tenerse en cuenta las siguientes interacciones:

- Como otros betabloqueantes Dilatrend puede acentuar el descenso de la presión arterial causado por otros medicamentos cuyo perfil de acción y de tolerancia implica un componente hipotensor. La administración concomitante de nifedipina y de Dilatrend puede provocar un descenso brusco de la presión arterial.
- Como con otros betabloqueantes, se recomienda prudencia en el empleo simultáneo de antagonistas del calcio del tipo verapamilo o diltiazem y de otros antiarrítmicos. Por este motivo, los antagonistas del calcio y los antiarrítmicos no deben administrarse por vía intravenosa durante el tratamiento con Dilatrend.
- La clonidina debe suprimirse en forma gradual después de haber suspendido el tratamiento con Carvedilol con algunos días de anterioridad.
- Un tratamiento simultáneo con ciclosporina puede ocasionar un aumento de las concentraciones plasmáticas de este fármaco. El paciente debe ser controlado y puede requerirse una adaptación de la posología de la

ciclosporina.

- La toma simultánea de **Dilatrend** y glucósidos cardiotónicos puede prolongar la conducción cardíaca aurículo-ventricular
- En caso de tratamiento asociado con digoxina, puede sobrevenir una elevación de la concentración de digoxina.
- Los medicamentos que inducen el metabolismo oxidativo (por ejemplo, la rifampicina) reducen las concentraciones plasmáticas de **Dilatrend**.
- Los inhibidores del metabolismo oxidativo (por ejemplo, cimetidina) elevan las concentraciones plasmáticas de **Dilatrend** (ABC de Carvedilol acrecentado en un 30%) .
- **Dilatrend** puede ocasionar un aumento clínicamente importante (60%) de las concentraciones plasmáticas máximas de la digoxina. El ABC de la digoxina está ligeramente aumentado (+13%). Se recomienda determinar las concentraciones plasmáticas de digoxina y de digitoxina al comienzo y al finalizar el tratamiento con **Dilatrend**, así como durante las modificaciones posológicas.
- Durante la anestesia general, es preciso tener en cuenta las propiedades aditivas de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores de **Dilatrend** y de los anestésicos.
- La acción de la insulina y de los hipoglucemiantes orales puede intensificarse. Los síntomas de una hipoglucemia pueden ser enmascarados o atenuados (en particular, la taquicardia). Por esta razón, debe procederse al control regular de la glucemia en los pacientes diabéticos.

Anestesia y cirugía mayor

Si se requiere proseguir el tratamiento con **Dilatrend** durante el período perioperatorio, conviene extremar la prudencia cuando se utilizan anestésicos que deprimen la función miocárdica, como por ejemplo, el éter, el ciclopropano y el tricloroetileno (véase "Sobredosificación" para las informaciones referidas al tratamiento de la bradicardia y de la hipertensión).

REACCIONES ADVERSAS

Hipertensión

En general, **Dilatrend** fue bien tolerado hasta dosis diarias de 50 mg. La mayoría de los efectos adversos señalados con **Dilatrend** fueron leves a moderados. Se ha informado una tasa de suspensión del tratamiento en 4,9% de los pacientes tratados con **Dilatrend** contra 5,2% de aquellos que recibieron placebo. La principal causa de la suspensión del tratamiento fue la hipotensión. Se ha informado un aumento de todos los efectos adversos registrados en forma paralela al incremento de la dosis de **Dilatrend**. Esto fue confirmado en particular para el efecto adverso "vértigo" cuya frecuencia pasó de 2% a 5% durante el aumento de la dosis diaria de 6,25 mg a 50 mg de **Dilatrend**.

A continuación se enumeran los efectos adversos observados en estudios clínicos controlados en hipertensión, con una incidencia superior al 1%, con una frecuencia mayor que con el placebo, sin consideración de la relación causal:

Infecciones: Infecciones virales.

Trastornos sanguíneos: Trombopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipertigliceridemia.

Trastornos del sistema nervioso: Vértigo, trastornos del sueño, somnolencia, fatiga.

Trastornos cardiovasculares: Bradicardia, hipotensión ortostática, edemas de las extremidades, edemas periféricos.

Trastornos respiratorios, torácicos y/o mediastínicos: Rinitis, faringitis, disnea.

Trastornos gastrointestinales: Dolores abdominales, diarrea.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Heridas.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: Dorsolumbalgias.

Trastornos renales y urinarios: Infecciones urinarias.

La causa más frecuente de interrupción del tratamiento fue la hipotensión ortostática (1%). Más raramente, vértigo, bradicardia, disnea, fatiga, edema periférico, edema de las extremidades, dolor abdominal, diarrea, heridas y dorsolumbalgia.

Insuficiencia cardíaca

El perfil de tolerabilidad de **Dilatrend** en términos de efectos adversos en los pacientes con insuficiencia cardíaca concuerda con la farmacología de la sustancia activa y con el estado de salud de los pacientes. En estudios controlados con dosis diarias de **Dilatrend** de hasta 100 mg se ha informado una tasa de interrupción del tratamiento de 5,4% con **Dilatrend** y de 8% con placebo.

A continuación se enumeran los efectos adversos observados en estudios clínicos controlados en hipertensión, con una incidencia superior al 2%, con una frecuencia mayor que con el placebo, sin consideración de la relación causal:

Infecciones: **Frecuentemente:** Infecciones de las vías respiratorias superiores. **Ocasionalmente:** Fiebre.

Trastornos sanguíneos: Trombopenia, anemia. Aumento de la concentración de la droga.

Trastornos endócrinos, del metabolismo y de la nutrición: **Frecuentemente:** Hiperglucemia, aumento de peso. **Ocasionalmente:** Diabetes, gota, aumento del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), aumento del nitrógeno no proteico (NPN), hiperkalemia, hipokalemia, hipercolesterolemia, deshidratación, hipervolemia.

Trastornos del sistema nervioso: **Frecuentemente:** Vértigo, fatiga, astenia. **Ocasionalmente:** Cefalea, dolores, aumento de la sudoración, parestesias.

Trastornos oculares: Trastornos de la visión, trastornos de la acomodación.

Trastornos cardiovasculares: **Frecuentemente:** Insuficiencia cardíaca, bradicardia, hipotensión. **Ocasionalmente:** Sincope, hipertensión, boqueo AV, edemas generalizados, edemas de las extremidades, edema de la pierna, agravamiento de la angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, hipertensión, trastornos vasculares periféricos.

Trastornos respiratorios, torácicos y/o mediastínicos: **Frecuentemente:** Infección de las vías respiratorias superiores, disnea. **Ocasionalmente:** Sinusitis, bronquitis, tos, dolor torácico, faringitis, neuropatía, neumonía.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas, dolores abdominales, vómitos.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Heridas, infecciones diversas.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: Dorsolumbalgias, artralgias, calambres musculares, mialgias.

Trastornos renales y urinarios: Infecciones urinarias, hematuria, insuficiencia renal.

Las causas más frecuentes de interrupción del tratamiento fueron bradicardia (0,8%) y fatiga (0,7%). Más raramente, vértigos, hipotensión, aumento de la urea, cefalea, sincope, diarrea, dolor abdominal.

Ocasionalmente, en los estudios efectuados en el período de postcomercialización se han informado además:

Síntomas pseudogripales y dolores en los miembros, humor depresivo, trastornos del sueño, irritación ocular, disminución del lagrimeo, ortostatismo, ahogo, oclusión nasal, sequedad bucal, exantema alérgico, urticaria, prurito, trastornos de la micción, trastornos de la potencia sexual y casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres.

Además, se han informado las siguientes reacciones adversas: Intensificación de los trastornos en pacientes con claudicación intermitente o síndrome de Raynaud; en casos aislados, agravación de una insuficiencia cardíaca preexistente; en casos raros, alteración hepática leve (véase Precauciones y Advertencias); reacciones análogas al liquen plano; desencadenamiento o agravación de la psoriasis; síndrome de Stevens-Johnson (un solo caso).

Teniendo en cuenta la posibilidad de un aumento de la resistencia de las vías respiratorias, pueden producirse disnea o crisis asmáticas en los pacientes propensos a presentar reacciones broncoespásticas (véase Precauciones y Advertencias).

Debido a las propiedades betabloqueantes de la sustancia activa no se puede excluir la aparición de una diabetes mellitus latente, agravación de una diabetes manifiesta o incluso una inhibición de la regulación antihipoglucémica (véase Precauciones y Advertencias). Ocasionalmente se observaron casos de hipoglucemia.

Se han informado casos aislados de aumento de las transaminasas séricas, de trombopenia y de leucopenia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas: Una sobredosificación puede ocasionar hipotensión severa, bradicardia, insuficiencia cardíaca, así como shock cardiogénico y paro cardíaco. Además, puede producirse dificultad respiratoria, broncoespasmo, vómitos, trastorno de la conciencia y crisis convulsiva generalizada.

Tratamiento: Además de las medidas generales, si el caso lo requiere es preciso controlar y corregir los parámetros vitales en una Unidad de Terapia Intensiva. Pueden aplicarse las siguientes medidas de soporte con los pacientes en posición acostada: atropina: 0,5-2 mg por vía i.v. (en caso de bradicardia); glucagón: dosis inicial de 1-10 mg por vía i.v., luego 2-5 mg / hora en infusión continua, con el fin de sostener la función cardiocirculatoria; simpaticomiméticos en función del peso corporal y del efecto: dobutamina, isoprenalina, orciprenalina o adrenalina. Cuando se requiere un efecto inotrópico positivo debe considerarse la administración de inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), por ejemplo milrinona. Si la vasodilatación periférica predomina en el marco clínico de la intoxicación es necesario administrar norfenefrina o noradrenalina bajo monitoreo continuo de los parámetros circulatorios. Una bradicardia refractaria al tratamiento obliga a recurrir a un estimulador cardíaco. En caso de broncoespasmo, administrar los simpaticomiméticos beta (bajo forma de aerosol o si el efecto obtenido es insuficiente por vía i.v.) o aminofilina por vía i.v. Si se presentan crisis convulsivas se recomienda administrar diazepam o clonazepam.

Advertencia: Durante la intoxicación grave con signos de shock, el tratamiento con antidotos debe mantenerse durante un tiempo suficientemente prolongado porque es preciso disponer de una prolongación de la vida media de eliminación y una redistribución de Dilatrend en los compartimientos profundos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Policlínico Dr. A. Posadas: Tel.: (011) 4658-7777 / 4654-6648.

PRESENTACIONES

Dilatrend Comprimidos de 3,125 mg: Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos.

Dilatrend Comprimidos de 6,25 mg: Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos.

Dilatrend Comprimidos de 12,5 mg: Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos.

Dilatrend Comprimidos de 25 mg: Envases conteniendo 28 y 30 comprimidos.

Dilatrend Comprimidos de 50 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz.

Mantener en su envase original hasta su utilización.

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AKJ, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 39.251.

Dirección Técnica: María Eugenia Belgiojorno, Farmacéutica

Siegfried S.A. Carlos Calvo 2756, C1230AAT, C.A.B.A.

Información a profesionales y usuarios: 0810-333-5431.

www.siegfried.com.ar

Fecha de última actualización: Septiembre 2009.



3011701843 ASO263 0922
40/L133

