



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-2926-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Mayo de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000339-19-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000339-19-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones **SERVIER ARGENTINA S.A** en representación de **LES LABORATORIES SERVIER DE FRANCIA** solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se considerarán aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a

los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CARIVALAN y nombre/s genérico/s IVABRADINA - CARVEDILOL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma SERVIER ARGENTINA S.A, representante del laboratorio LES LABORATORIES SERVIER DE FRANCIA.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 20/12/2019 12:03:47, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 20/12/2019 12:03:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 10/03/2020 15:59:43.

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6° - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000339-19-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.05.12 16:27:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.12 16:28:38 -03:00

Folleto para el Paciente

Carivalan 6,25 mg/5 mg comprimidos recubiertos
Carivalan 6,25 mg/7,5 mg comprimidos recubiertos
Carivalan 12,5 mg/5 mg comprimidos recubiertos
Carivalan 12,5 mg/7,5 mg comprimidos recubiertos
Carivalan 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos
Carivalan 25 mg/7,5 mg comprimidos recubiertos

Carvedilol/Ivabradina

Industria Francesa

Este medicamento es libre de gluten.

Este medicamento contiene lactosa – Ver composición.

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: 6,25 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Cada comprimido recubierto contiene: 6,25 mg de carvedilol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)]

Cada comprimido recubierto contiene: 12,5 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)]

Cada comprimido recubierto contiene: 12,5 mg de carvedilol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)]

Cada comprimido recubierto contiene: 25 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)]

Cada comprimido recubierto contiene: 25 mg de carvedilol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)]

Excipientes:

Núcleo: Almidón pregelatinizado (maíz); Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina (E460);

Croscarmelosa sódica (E468); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento: Glicerol (E422); hypromelosa (E464); Estearato de magnesio; dióxido de titanio (E171); óxido de hierro amarillo(E172) (para 6,25/7,5 mg, 12,5/7,5 mg and 25/7,5 mg) y Macrogol 6000 (E1521).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Carivilan para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Carivalan
3. Cómo tomar Carivalan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Carivalan

6. Información adicional

1. Qué es Carivalan y para qué se utiliza

Grupo farmacoterapéutico: Agentes beta bloqueantes, otras combinaciones – Código ATC: C07FX06.
Carivalan se utiliza en pacientes adultos para tratar la insuficiencia cardíaca crónica.

En lugar de tomar comprimidos separados de carvedilol e ivabradina, recibirá un comprimido de Carivalan que contiene ambas sustancias en la misma dosis.

Carivalan es una combinación de dos principios activos, carvedilol e ivabradina. El carvedilol es un betabloqueante. Los betabloqueantes enlentecen el latido, disminuyen la fuerza con la que se contrae el músculo cardíaco y reducen la contracción de los vasos sanguíneos en el corazón, el cerebro y todo el cuerpo. La ivabradina actúa principalmente reduciendo el ritmo cardíaco en algunos latidos por minuto.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Carivalan

No tome Carivalan:

- si es alérgico al carvedilol, la ivabradina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en composición), o a otros betabloqueantes,
- si padece problemas hepáticos graves,
- si ha empezado a tener insuficiencia cardíaca, si su insuficiencia cardíaca no está controlada de manera estable o si ha empeorado recientemente,
- si sufre angina inestable (una forma grave de angina en la que se produce dolor en el pecho con mucha frecuencia, con o sin ejercicio),
- si sufre angina de Prinzmetal (dolor en el pecho que aparece en reposo y por ciclos),
- si sufre un trastorno del ritmo cardíaco,
- si su frecuencia cardíaca es demasiado baja (menos de 50 latidos por minuto) o si se siente débil, tiene un nivel de conciencia disminuido, respiración difícil, hipotensión o dolor en el pecho (debido a bradicardia sintomática o grave),
- si usted tiene crisis cardíacas.
- si sufre shock cardiogénico (un problema cardíaco grave tratado en el hospital y causado por una presión arterial muy baja),
- si su latido cardíaco está exclusivamente regulado por un marcapasos,
- si tiene un trastorno grave de los vasos sanguíneos (por ejemplo, el fenómeno de Raynaud),
- si tiene la presión arterial muy baja,
- si sufre enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC (enfermedad de los pulmones con síntomas como sibilancias, dificultad para respirar y tos crónica),
- si ya ha experimentado problemas respiratorios como asma o broncoespasmo (dificultad para respirar debido al estrechamiento de las vías respiratorias),
- si tiene demasiado ácido en la sangre (acidosis metabólica),
- si tiene la presión arterial alta debido a un tumor cercano al riñón (feocromocitoma no tratado),
- si está tomando:
 - medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (tales como ketoconazol, itraconazol),
 - antibióticos para infecciones bacterianas (tales como claritromicina, eritromicina administrada por vía oral, josamicina y telitromicina),
 - medicamentos llamados inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH (tales como nelfinavir, ritonavir),
 - nefazodona (medicamento para tratar la depresión),
 - diltiazem o verapamilo: medicamentos utilizados en el tratamiento de la presión arterial alta o la angina de pecho,

- si es una mujer en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos fiables,
- si está embarazada o está intentando quedarse embarazada,
- si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Carivalan.

Informe a su médico si tiene o ha tenido alguno de los siguientes trastornos:

- si sufre trastornos del ritmo cardíaco (como latido irregular del corazón, palpitaciones, aumento de dolor en el pecho) o fibrilación auricular sostenida (un tipo de latido irregular del corazón), o una anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada "Síndrome del QT prolongado",
- si sufre insuficiencia cardíaca grave o insuficiencia cardíaca con una anomalía del ECG denominada "bloqueo de rama",
- si sufre insuficiencia cardíaca que le impide realizar cualquier actividad física sin sentir malestar (los síntomas pueden estar presentes incluso en reposo y la actividad física aumenta el malestar),
- si padece síntomas de fibrilación auricular (pulso en reposo inusualmente alto (por encima de 110 latidos por minuto) o irregular, sin ninguna razón aparente, lo que dificulta su medición),
- si sufre presión arterial no controlada, especialmente después de un cambio en su tratamiento antihipertensor,
- si sufre insuficiencia cardíaca de larga duración y además tiene: la presión arterial baja (< 100 mmHg), o enfermedad cardíaca causada por un flujo sanguíneo reducido en los vasos sanguíneos del músculo del corazón, o una enfermedad con daños en los vasos sanguíneos grandes y/o pequeños, o problemas de riñón,
- si presenta síntomas como cansancio, mareo o respiración difícil (podría significar que su frecuencia cardíaca se está enlenteciendo demasiado, como por ejemplo, por debajo de 50 latidos por minuto),
- si va a someterse a una cardioversión (procedimiento médico para restablecer un ritmo normal cuando el latido cardíaco es rápido o irregular),
- si ha tenido un ictus (accidente cerebrovascular) recientemente,
- si tiene la presión arterial baja,
- si su presión arterial fluctúa de forma brusca y repetida,
- si tiene la presión arterial alta a causa de otra enfermedad,
- si experimenta una disminución de la presión arterial al ponerse de pie,
- si tiene inflamación del músculo cardíaco, estrechamiento de las válvulas del corazón que afecta al flujo sanguíneo, enfermedad circulatoria en estadio final en que las arterias estrechadas reducen el flujo de sangre a las extremidades,
- si ya está tomando un antagonista del receptor α_1 o un agonista del receptor α_2 ,
- si sufre enfermedad retiniana del ojo crónica o si se produce un deterioro de la visión,
- si padece diabetes,
- si tiene problemas de circulación como el síndrome de Raynaud (que suele afectar a los dedos) o enfermedad vascular periférica que causa manos y pies fríos o sensación de hormigueo.
- si va a someterse a una intervención que requiera anestesia general,
- si tiene una glándula tiroidea hiperactiva (los síntomas son temblores, frecuencia cardíaca rápida, sudoración o pérdida de peso),
- si utiliza lentes de contacto,
- si tiene antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o está siendo sometido a tratamiento de desensibilización,
- si tiene psoriasis (erupciones cutáneas graves),
- si tiene o se sospecha que tiene un tumor en las glándulas suprarrenales (feocromocitoma).

Si reúne alguna de estas condiciones, consulte inmediatamente a su médico antes o durante el tratamiento con Carivalan.

No interrumpa bruscamente el tratamiento con Carivalan ya que ello puede causar cambios graves en el ritmo y la frecuencia cardíaca y aumentar el riesgo de un ataque al corazón.

Si es deportista, tenga en cuenta que este medicamento puede dar un resultado positivo en el control antidopaje.

Niños y adolescentes

Carivalan no está dirigido al uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Carivalan con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

El uso de otros medicamentos puede afectar al tratamiento con Carivalan. Asegúrese de informar a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos ya que puede ser necesario un cuidado especial:

- fluconazol (utilizado para tratar infecciones por hongos),
- rifampicina (utilizada para tratar infecciones),
- medicamentos que prolongan el intervalo QT para tratar trastornos del ritmo cardíaco u otras alteraciones:
 - quinidina, disopiramida, sotalol, ibutilida, amiodarona (utilizados para tratar trastornos del ritmo cardíaco),
 - bepridil (utilizado para tratar el dolor en el pecho asociado a la angina),
 - pimozida, ziprasidona, sertindol (utilizados para tratar la ansiedad, esquizofrenia u otras psicosis),
 - mefloquina y halofantrina (utilizadas para tratar la malaria),
 - eritromicina intravenosa (un antibiótico),
 - pentamidina (utilizada para tratar infecciones causadas por parásitos),
 - cisaprida (utilizada para tratar problemas digestivos).
- clonidina (utilizada para tratar la presión arterial alta),
- dihidropiridinas (utilizadas para tratar la presión arterial alta, el dolor en el pecho asociado a la angina o el fenómeno de Raynaud),
- algunos tipos de diuréticos que pueden causar una reducción en el nivel de potasio en sangre, tales como furosemida, hidroclorotiazida, indapamida (que suelen utilizarse para tratar la presión arterial alta, el edema y la insuficiencia cardíaca),
- otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta,
- nitratos (utilizados para tratar el dolor en el pecho asociado a la angina),
- simpaticomiméticos (por ejemplo, medicamentos que aumentan la presión arterial o la frecuencia cardíaca o que ensanchan la tráquea, como la epinefrina, utilizada en el tratamiento de reacciones alérgicas graves, y los agonistas beta-2, utilizados en el tratamiento del asma),
- antiarrítmicos intravenosos de clase IA y IC (utilizados para tratar problemas del ritmo cardíaco),
- barbitúricos (utilizados para tratar la epilepsia o la dificultad para dormir),
- fenitoína (utilizada para la epilepsia),
- cimetidina (utilizada para el ardor o la úlcera de estómago),
- fluoxetina (utilizada para tratar la depresión),
- *hypericum perforatum* o hierba de San Juan (planta medicinal utilizada para la depresión),
- reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inhibidores de la monoaminooxidasa (utilizados para tratar enfermedades como la depresión y la enfermedad de Parkinson),
- digoxina y digitoxina (utilizadas para tratar cardiopatías),

- ciclosporina (utilizada tras un trasplante de órganos),
- insulina y antidiabéticos (utilizados para tratar la diabetes),
- relajantes musculares utilizados en la anestesia o anestésicos (informe a su médico antes de la intervención),
- broncodilatadores beta-agonistas (utilizados para tratar el asma),
- antiinflamatorios/antirreumáticos no esteroideos (AINE) (utilizados para reducir la inflamación, la fiebre y el dolor),
- estrógenos (hormonas femeninas utilizadas para la anticoncepción o como terapia hormonal sustitutiva),
- corticosteroides (utilizados para tratar diferentes tipos de enfermedades, como el asma, la dermatitis cutánea, etc.),
- ergotamina (utilizada para tratar la migraña),
- otros betabloqueantes (en forma de colirio).

Si va a someterse a una operación que requiera anestesia, informe a su médico de que está tomando Carivalan.

Toma de Carivalan con alimentos, bebidas y alcohol

Evite tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con Carivalan. Debe reducir al mínimo su consumo de alcohol durante el tratamiento con este medicamento, ya que puede aumentar el efecto de la ivabradina.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si está embarazada y ha tomado Carivalan, consulte a su médico.

No tome Carivalan si está en edad fértil a menos que utilice métodos anticonceptivos fiables (ver "No tome Carivalan").

No tome Carivalan si está en periodo de lactancia (ver "No tome Carivalan"). Hable con su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de comenzar la lactancia, ya que se debe interrumpir la lactancia si está tomando Carivalan.

Conducción y uso de máquinas

Carivalan puede causar fenómenos visuales luminosos pasajeros (una luminosidad pasajera en el campo de visión, ver "Posibles efectos adversos"). Si esto le sucede, tenga cuidado al conducir o utilizar maquinaria en situaciones donde puedan producirse cambios bruscos en la intensidad de la luz, especialmente cuando conduzca de noche.

También debe tener cuidado si toma Carivalan junto con alcohol o cambia a otro medicamento, ya que puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Si los comprimidos le hacen sentirse mareado o cansado o le producen dolor de cabeza, no conduzca ni utilice maquinaria.

Carivalan contiene lactosa

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte con su médico antes de tomar este medicamento. Si tiene problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no debe tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Carivalan

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día, uno por la mañana y otro por la noche, con las comidas.

Si toma más Carivalan del que debe

Si toma más comprimidos de los prescritos, acuda al servicio de urgencias hospitalario más cercano o póngase en contacto con su médico inmediatamente. Los efectos más probables son mareo, sensación de desfallecimiento, cansancio y dificultad para respirar debido a la reducción de la frecuencia cardíaca.

Si olvidó tomar Carivalan

Si olvidó tomar una dosis de Carivalan, tome la siguiente dosis a la hora prevista. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Carivalan

Generalmente el tratamiento de la angina de pecho o de la insuficiencia cardíaca crónica es de por vida, por lo que debe consultar con su médico antes de interrumpir el tratamiento con este medicamento.

No deje de tomar Carivalan de forma brusca ya que ello puede causar cambios graves en el ritmo y la frecuencia cardíacos y aumentar el riesgo de un ataque al corazón. Sólo cambie la dosis o interrumpa el tratamiento tras haber consultado con su médico.

Si piensa que la acción de Carivalan es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico .

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- fenómenos visuales luminosos (breves momentos de luminosidad aumentada, causados casi siempre por cambios bruscos en la intensidad de la luz). Pueden ser descritos también como un halo, destellos de colores, descomposición de la imagen o imágenes múltiples. Estos generalmente aparecen durante los dos primeros meses de tratamiento, después de lo cual pueden ocurrir repetidamente y resolverse durante o después del tratamiento,
- cefalea,
- mareos,
- problema del corazón que puede causar respiración difícil o hinchazón de los pies o las piernas debido a la acumulación de líquidos (insuficiencia cardíaca),
- presión arterial baja (los signos incluyen sensación de mareo o vahído), debilidad generalizada, sensación de cansancio.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infecciones pulmonares o torácicas como bronquitis o neumonía e infección del tracto respiratorio superior,
- infecciones del tracto urinario,
- disminución del número de glóbulos rojos (los signos incluyen sensación de cansancio, piel pálida, sensación de aleteo en el corazón (palpitaciones) y dificultad para respirar al practicar ejercicio),
- niveles aumentados de colesterol en sangre,
- niveles aumentados de glucosa en sangre (diabetes), pérdida del control de la glucosa en sangre en personas con diabetes,
- ganancia de peso,
- estar o sentirse deprimido,
- lagrimeo disminuido (ojos secos), alteración visual, irritación de los ojos, visión borrosa (visión nublada),

- retención de líquidos (los signos incluyen hinchazón general del cuerpo, hinchazón de partes del cuerpo, como por ejemplo las manos, los pies, los tobillos y las piernas, y aumento del volumen de sangre en el cuerpo),
- acumulación de líquido en los pulmones,
- modificación del funcionamiento del corazón (los síntomas son un enlentecimiento del ritmo cardíaco),
- bloqueo cardíaco (latidos irregulares),
- contracción irregular rápida del corazón,
- sensación de mareo o desfallecimiento al ponerse de pie o incorporarse rápidamente,
- problemas con la circulación sanguínea como manos y pies fríos, obstrucción de las arterias de gran calibre en los brazos y las piernas, empeoramiento de los síntomas en pacientes con enfermedad de Raynaud (cosquilleo y cambio de color [blanco, azul y luego rojo] en los dedos de las manos y los pies debido a la exposición al frío) o claudicación (dolor en la pierna que empeora al caminar),
- presión arterial no controlada,
- dificultad al respirar, asma,
- sensación de enfermedad (náuseas), dolor de estómago, indigestión, diarrea, vómitos,
- dolor de extremidades,
- enfermedad con articulaciones dolorosas e hinchadas causada por cristales de ácido úrico (gota),
- problemas en los riñones, incluidos problemas al empezar, durante y al terminar la micción, o frecuencia de micción alterada,
- dolor.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- aumento del número de algunos glóbulos blancos,
- niveles elevados de ácido úrico en sangre,
- alteración del sueño, incluidas pesadillas, confusión,
- desfallecimiento (síncope), vahído, debilidad muscular, visión borrosa y sensación de desfallecimiento (presíncope), cosquilleo o entumecimiento de las manos y pies,
- visión doble, sensación de dar vueltas (vértigo),
- dolor o sensación de malestar en el pecho, palpitaciones, cambios en la frecuencia cardíaca (rápida, lenta o irregular),
- presión arterial baja (posiblemente relacionada con una frecuencia cardíaca lenta),
- estreñimiento,
- ciertas reacciones cutáneas (como erupción cutánea, habones urticariales, picazón, aumento de la sudoración, lesiones cutáneas similares a la psoriasis o al liquen plano),
- pérdida del pelo,
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta que puede causar dificultad para respirar o tragar (angioedema), erupción,
- calambres musculares,
- niveles elevados de creatinina en sangre (un producto de degradación del músculo), electrocardiograma (ECG) anormal,
- disfunción sexual, impotencia (incapacidad para lograr o mantener una erección).

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- sangrado o aparición de cardenales más fácilmente de lo normal (recuento bajo de plaquetas),
- nariz tapada, sibilancia,
- boca seca,
- enrojecimiento de la piel,
- indisposición.

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- número bajo de glóbulos blancos,

- pruebas de función hepática anormales,
- reacción alérgica (hinchazón de los labios, la cara o el cuello, lo que causa intensa dificultad para respirar, erupción cutánea o habones urticariales),
- problemas del ritmo cardíaco (bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, síndrome del nodo sinusal enfermo),
- reacciones cutáneas graves:
 - manchas rojas circulares e irregulares en la piel de las manos y los brazos (eritema multiforme), forma grave de erupción cutánea con rubefacción, fiebre, ampollas o úlceras (síndrome de Stevens Johnson), erupción grave con enrojecimiento, pelado e hinchazón de la piel con aspecto de quemaduras graves (necrólisis epidérmica tóxica),
- incapacidad para controlar el flujo de la orina en mujeres.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema de declaración nacional. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Carivalan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En su envase original, conservar a una temperatura no superior a 30°C.

6. Información adicional

Aspecto del producto

Comprimido recubierto con película (6,25/5 mg), blanco y hexagonal, diagonal más larga 7,3 mm, grabado con CI2 en una cara y  en la otra.

[Comprimido recubierto con película (6,25/7,5 mg), amarillo y hexagonal, diagonal más larga 7,3 mm, grabado con CI3 en una cara y  en la otra.]

[Comprimido recubierto con película (12,5/5 mg), blanco y elíptico, 10,6 mm x 5,3 mm, grabado con CI4 en una cara y  en la otra.]

[Comprimido recubierto con película (12,5/7,5 mg), amarillo y elíptico, 10,6 mm x 5,3 mm, grabado con CI5 en una cara y  en la otra.]

[Comprimido recubierto con película (25/5 mg), blanco y octogonal, diámetro 7,8 mm, grabado con CI6 en una cara y  en la otra.]

[Comprimido recubierto con película (25/7,5 mg), amarillo y octogonal, diámetro 7,8 mm, grabado con CI7 en una cara y  en la otra.]

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28 o 56 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

Versión: Fecha de aprobación ANMAT



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de prospecto

Carivalan 6,25 mg/5 mg
Carivalan 6,25 mg/7,5 mg
Carivalan 12,5 mg/5 mg
Carivalan 12,5 mg/7,5 mg
Carivalan 25 mg/5 mg
Carivalan 25 mg/7,5 mg

Carvedilol / Ivabradina

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

Este medicamento es libre de gluten.
Este medicamento contiene lactosa - Ver composición.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: 6,25 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Cada comprimido recubierto contiene: 6,25 mg de carvedilol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)

Cada comprimido recubierto contiene: 12,5 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)

Cada comprimido recubierto contiene: 12,5 mg de carvedilol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)

Cada comprimido recubierto contiene: 25 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)

Cada comprimido recubierto contiene: 25 mg de carvedilol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato)

Excipientes:

Núcleo: Almidón pregelatinizado (maíz); Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina (E460); Croscarmelosa sódica (E468); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento: Glicerol (E422); hypromelosa (E464); Estearato de magnesio; dióxido de titanio (E171); óxido de hierro amarillo (E172) (para 6,25/7,5 mg, 12,5/7,5 mg and 25/7,5 mg) y Macrogol 6000 (E1521).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Beta bloqueantes, otras combinaciones. Código ATC: C07FX06.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Carivalan está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) con disfunción sistólica como tratamiento sustitutivo en pacientes con ritmo sinusal normal ya controlados con ivabradina y carvedilol administrados de manera concomitante con la misma dosis.

Propiedades farmacodinámicas***Carvedilol***Mecanismo de acción:

El carvedilol es un betabloqueante no selectivo vasodilatador que reduce la resistencia vascular periférica mediante el bloqueo selectivo del receptor alfa 1 y suprime el sistema renina-angiotensina por medio del betabloqueo no selectivo.

Se reduce la actividad de la renina plasmática y es raro que haya retención de líquidos.

El carvedilol no presenta actividad simpaticomimética intrínseca. Como el propranolol, tiene propiedades estabilizadoras de la membrana.

El carvedilol es un racemato de dos estereoisómeros. En experimentos en animales, se observó que ambos enantiómeros tienen características bloqueadoras del receptor adrenérgico alfa. El bloqueo no selectivo de los receptores adrenérgicos beta1 y beta2 se atribuye principalmente al enantiómero S(-).

Las propiedades antioxidantes del carvedilol y sus metabolitos se han demostrado en estudios *in vitro* e *in vivo* con animales, e *in vitro* en varios tipos de células humanas.

Efectos farmacodinámicos:

En pacientes hipertensos, una reducción de la presión arterial no se asocia a un aumento concomitante de la resistencia periférica, como se observa con los betabloqueantes puros. La frecuencia cardíaca se reduce ligeramente. El volumen sistólico se mantiene inalterado. El flujo sanguíneo renal y la función renal se mantienen normales, igual que el flujo sanguíneo periférico. Por tanto, rara vez se observa frío en las extremidades, lo que suele ocurrir con los betabloqueantes. En pacientes hipertensos, el carvedilol aumenta las concentraciones plasmáticas de noradrenalina.

En el tratamiento prolongado de pacientes con angina de pecho, se ha observado que el carvedilol tiene un efecto antiisquémico y alivia el dolor. En estudios hemodinámicos se ha demostrado que el carvedilol reduce la pre- y poscarga ventriculares.

En pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca congestiva, el carvedilol tiene un efecto favorable sobre la hemodinámica y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y sus dimensiones. El carvedilol reduce la mortalidad y la necesidad de hospitalización cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El carvedilol no ejerce un efecto negativo sobre el perfil lipídico sérico o los electrolitos. La relación entre lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad se mantiene normal.

Eficacia clínica y seguridad:

En estudios clínicos se ha observado que el equilibrio entre la vasodilatación y el efecto betabloqueante del carvedilol causa los efectos hemodinámicos y metabólicos siguientes:

- **En pacientes hipertensos, una reducción de la presión arterial no va acompañada de un aumento de la resistencia periférica global.**
- **La frecuencia cardíaca se mantiene inalterada o puede disminuir ligeramente.**
- **La circulación renal y la filtración glomerular no se ven alteradas.**
- **El carvedilol mantiene la circulación periférica, de modo que las extremidades sólo se enfrían en casos excepcionales.**
- **Se mantiene una relación normal entre HDL y LDL.**
- **Los electrolitos séricos no se ven alterados.**

- **El carvedilol no estimula el sistema renina-angiotensina; de hecho, la renina plasmática disminuye. Rara vez se observa retención hídrica.**
- **En pacientes con insuficiencia cardíaca, el carvedilol mostró efectos favorables sobre la hemodinámica y una mejora en el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En pacientes con cardiopatía isquémica, el carvedilol mostró propiedades antiisquémicas y antianginosas. El carvedilol reduce la precarga y poscarga ventriculares.**

En un estudio multicéntrico de gran tamaño, doble ciego y controlado con placebo sobre mortalidad (COPERNICUS), 2.289 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y grave, isquémica o no isquémica, sometidos al tratamiento convencional, fueron aleatorizados para recibir carvedilol (1.156 pacientes) o placebo (1.133 pacientes). Los pacientes presentaban disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección media inferior al 20 %. La mortalidad por todas las causas se redujo en un 35 %, 19,7 % en el grupo de placebo y hasta en un 12,8 % en el grupo de carvedilol (riesgos proporcionales de Cox, $P=0,00013$). El beneficio de carvedilol sobre la mortalidad fue uniforme en todas las subpoblaciones examinadas. La muerte repentina se redujo en un 41 % en el grupo de carvedilol (4,2 % frente a 7,8 %). Los parámetros de valoración secundarios combinados en términos de mortalidad u hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mortalidad u hospitalizaciones por causas cardiovasculares y mortalidad u hospitalizaciones por todas las causas mejoraron todos significativamente en el grupo de carvedilol respecto al grupo de placebo (reducciones del 31 %, 27 % y 24 %, respectivamente, $P=0,00004$). La incidencia de efectos adversos intensos en el estudio fue menor en el grupo de carvedilol (39 % frente a 45,4 %). Al inicio del tratamiento, la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fue similar en ambos grupos. La incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante el estudio fue menor en el grupo de carvedilol (14,5 % frente a 21,1 %).

Ivabradina

Mecanismo de acción:

Ivabradina es un fármaco que reduce de manera exclusiva la frecuencia cardíaca, actuando mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente I_f del marcapasos cardíaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardíaca. Los efectos cardíacos son específicos del nodo sinusal, sin efecto sobre los

tiempos de conducción intraauricular, auriculoventricular o intraventricular, ni tampoco sobre la contractilidad miocárdica o la repolarización ventricular.

Ivabradina también puede interactuar con la corriente I_h retiniana, que se asemeja mucho a la corriente I_f cardíaca. Interviene en la resolución temporal del sistema visual restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes. En circunstancias propicias (p. ej., cambios bruscos de luminosidad), la inhibición parcial de la corriente I_h por la ivabradina origina los fenómenos luminosos que pueden experimentar ocasionalmente los pacientes. Los fenómenos luminosos (fosfenos) se describen como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual (ver "Reacciones adversas").

Efectos farmacodinámicos:

La propiedad farmacodinámica principal de la ivabradina para la especie humana es la reducción específica de la frecuencia cardíaca, que es dependiente de la dosis. El análisis de la reducción de la frecuencia cardíaca con dosis de hasta 20 mg, dos veces al día, revela una tendencia a un efecto meseta, lo que concuerda con un riesgo reducido de bradicardia intensa por debajo de 40 lpm (ver "Reacciones adversas").

El descenso de la frecuencia cardíaca, a las dosis usuales recomendadas, es de aproximadamente 10 lpm en reposo y durante el esfuerzo. Esto conlleva una reducción del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno. Ivabradina no altera la conducción intracardíaca, la contractilidad (carece de efecto inótropo negativo) ni la repolarización ventricular:

- **en los estudios de electrofisiología clínica, la ivabradina no modificó los tiempos de conducción auriculoventricular, intraventricular, ni los intervalos QT corregidos;**
- **la ivabradina no causó ningún efecto nocivo sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con disfunción ventricular izquierda (FEVI del 30 % al 45 %).**

Eficacia clínica y seguridad:

La eficacia y seguridad de la ivabradina en la insuficiencia cardíaca crónica se demostraron en el estudio SHIFT.

El estudio SHIFT fue un ensayo de pronóstico del fármaco a gran escala, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en 6.505 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica estable (durante ≥ 4 semanas) de clase II-IV según la

NYHA, con una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI \leq 35 %) y una frecuencia cardíaca en reposo \geq 70 lpm.

Los pacientes recibieron el tratamiento convencional, que incluía betabloqueantes (89 %), inhibidores de la ECA y / o antagonistas de la angiotensina II (91 %), diuréticos (83 %) y fármacos antialdosterona (60 %). En el grupo de la ivabradina, el 67 % de los pacientes fueron tratados con 7,5 mg dos veces al día. La mediana de duración del seguimiento fue de 22,9 meses. El tratamiento con ivabradina se asoció con una reducción media de la frecuencia cardíaca de 15 lpm respecto a un valor basal de 80 lpm. La diferencia en la frecuencia cardíaca entre los grupos de ivabradina y placebo fue de 10,8 lpm a los 28 días, 9,1 lpm a los 12 meses y 8,3 lpm a los 24 meses.

El estudio demostró una reducción clínica y estadísticamente significativa del riesgo relativo del 18 % en la variable de valoración principal combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (HR: 0,82, IC 95 % [0,75; 0,90] - P <0,0001), que se ponía de manifiesto en los primeros 3 meses tras el inicio del tratamiento. La reducción del riesgo absoluto fue del 4,2 %. Los resultados en la variable de valoración principal se deben principalmente a las variables de insuficiencia cardíaca, ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 4,7 %) y muertes causadas por insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 1,1 %).

Efecto del tratamiento sobre la variable de valoración principal combinada, sus componentes y variables de valoración secundarias

	Ivabradina (N=3.241) n (%)	Placebo (N=3.264) n (%)	HR [IC 95 %]	Valor de p
Variable de valoración principal combinada	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componentes de la variable combinada:				
- Muerte CV	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128

- Hospitalización por agravamiento de la IC	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Otras variables de valoración secundarias:				
- Muerte por todas las causas	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Muerte por IC	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- Hospitalización por cualquier causa	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- Hospitalización por causa CV	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

La reducción en la variable de valoración principal se observó de manera uniforme independientemente del sexo, clase NYHA, etiología isquémica o no isquémica de la insuficiencia cardíaca y de los antecedentes de diabetes o hipertensión.

Hubo una mejoría significativa en la clase de la NYHA en el último valor registrado: mejoraron 887 (28 %) de los pacientes tratados con ivabradina en comparación con 776 (24 %) de los pacientes tratados con placebo (P = 0,001).

En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm (n = 4.150), se observó una mayor reducción en la variable de valoración principal combinada del 24 % (HR: 0,76, IC 95 % [0,68 ; 0,85] - P <0,0001) y en las otras variables de valoración secundarias, incluyendo muerte por todas las causas (HR: 0,83, IC 95 % [0,72; 0,96] - P = 0,0109) y muerte cardiovascular (HR: 0,83, IC 95 % [0,71; 0,97] - P = 0,0166). En este subgrupo de pacientes, el perfil de seguridad de ivabradina es acorde con el de la población global.

Se observó un efecto significativo en la variable de valoración principal combinada en la población global de pacientes que recibieron tratamiento con betabloqueantes (HR: 0,85, IC 95 % [0,76; 0,94]). En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm y tratados con la dosis objetivo recomendada de betabloqueante, no se observó un beneficio estadísticamente significativo en la variable de valoración principal combinada (HR: 0,97, IC 95 % [0,74;1,28]) y en otras variables de valoración secundarias, incluyendo hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (HR: 0,79, IC 95 % [0,56; 1,10]) o muerte causada por la insuficiencia cardíaca (HR: 0,69, IC 95 % [0,31; 1,53]).

En el subgrupo de pacientes que recibieron carvedilol en el periodo basal (n=2.596), se observó una reducción del riesgo relativo significativa en el criterio principal de valoración compuesto en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo de placebo (HR: 0,80, IC 95 % [0,68; 0,94]). En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm y que recibieron carvedilol en el periodo basal (n=1.654), se observó una tendencia uniforme (HR: 0,79, IC 95 % [0,65; 0,95]).

Población pediátrica

Ivabradina

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 116 pacientes pediátricos (17 con edad [6-12[meses, 36 con edad [1-3[años y 63 con edad [3-18[años) con insuficiencia cardíaca crónica y cardiomiopatía dilatada, en asociación con un tratamiento de base óptimo. 74 recibieron ivabradina (relación 2:1).

La dosis inicial fue de 0,02 mg/kg dos veces al día en el subgrupo de edad [6-12[meses, 0,05 mg/kg dos veces al día en [1-3[años y [3-18[años < 40 kg, y 2,5 mg dos veces al día en [3-18[años y ≥ 40 kg. La dosis se adaptó dependiendo de la respuesta terapéutica, con dosis máximas de 0,2 mg/kg dos veces al día, 0,3 mg/kg dos veces al día y 15 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, ivabradina se administró como formulación oral líquida o como comprimidos dos veces al día. En un estudio abierto, aleatorizado y cruzado, con dos periodos, en 24 voluntarios adultos sanos, se demostró la ausencia de diferencias farmacocinéticas entre ambas formulaciones.

Se alcanzó un 20 % de reducción de la frecuencia cardíaca, sin bradicardia, en el 69,9 % de los pacientes en el grupo de ivabradina frente al 12,2 % en el grupo de placebo durante el periodo de ajuste de dosis de 2 a 8 semanas (cociente de posibilidades: E = 17,24, IC 95 % [5,91 ; 50,30]).

Las dosis medias de ivabradina que permitieron alcanzar una reducción de la frecuencia cardíaca del 20 % fueron $0,13 \pm 0,04$ mg/kg dos veces al día, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg dos veces al día y $4,1 \pm 2,2$ mg dos veces al día en los subgrupos de edad [1-3[años, [3-18[años y < 40 kg y [3-18[años y ≥ 40 kg, respectivamente.

La FEVI media aumentó de 31,8 % a 45,3 % en M12 en el grupo de ivabradina frente a un aumento de 35,4 % a 42,3 % en el grupo de placebo. Se observó una mejoría en la clase NYHA en el 37,7 % de los pacientes con ivabradina frente al 25,0 % del grupo de placebo. Estas mejorías no fueron estadísticamente significativas.

El perfil de seguridad al cabo de un año fue similar al descrito en pacientes adultos con ICC.

No se han estudiado los efectos a largo plazo de ivabradina sobre el crecimiento, pubertad y desarrollo general, ni la eficacia del tratamiento a largo plazo con ivabradina en niños para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Propiedades farmacocinéticas

La velocidad y el grado de absorción de la ivabradina y el carvedilol de Carivalan no difieren significativamente de la velocidad y el grado de absorción, respectivamente, de la ivabradina y el carvedilol administrados solos en monoterapia.

Carvedilol

Absorción

La biodisponibilidad absoluta del carvedilol administrado por vía oral es de aproximadamente el 25 %. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente 1 hora después de la administración. Existe una relación lineal entre la dosis y la concentración plasmática. En pacientes con una hidroxilación lenta de la debrisoquina, la concentración plasmática del carvedilol aumentó en un factor de 2-3, en comparación con los metabolizadores rápidos de la debrisoquina. El consumo de alimentos no afecta a la biodisponibilidad, aunque se tarda más en alcanzar la concentración plasmática máxima.

Distribución

El carvedilol es muy lipófilo. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 98 % al 99 %. El volumen de distribución es de unos 2 l/kg. El efecto de primer paso tras la administración oral es de aproximadamente un 60-75 %.

Biotransformación

El carvedilol se metaboliza ampliamente en varios metabolitos que se excretan principalmente en la bilis. El metabolismo de primer paso tras la administración oral es aproximadamente del 60-75 %. Se ha demostrado en animales la circulación enterohepática de la sustancia original.

El carvedilol se metaboliza en el hígado, principalmente por oxidación del anillo aromático y glucuronidación. La desmetilación e hidroxilación del anillo fenólico producen tres metabolitos activos con actividad betabloqueante. Estos tres metabolitos activos tienen un efecto vasodilatador débil en comparación con el carvedilol. Según los estudios preclínicos, la actividad betabloqueante del metabolito 4-hidroxifenol es aproximadamente 13 veces mayor que la del carvedilol. No obstante, la concentración del metabolito en seres humanos es unas 10 veces menor

que la del carvedilol. Dos de los metabolitos hidroxicarbazol del carvedilol son antioxidantes sumamente potentes, con una potencia entre 30 y 80 veces mayor que el carvedilol.

El metabolismo oxidativo del carvedilol es estereoselectivo. El enantiómero R se metaboliza principalmente por el CYP2D6 y el CYP1A2, mientras que el enantiómero S se metaboliza mayoritariamente por el CYP2C9 y, en menor grado, por el CYP2D6. Otras isoenzimas del CYP450 que participan en el metabolismo del carvedilol son CYP3A4, CYP2E1 y CYP2C19. La concentración plasmática máxima de R-carvedilol es aproximadamente el doble de la concentración de S-carvedilol. El enantiómero R se metaboliza principalmente mediante hidroxilación. En los metabolizadores lentos del CYP2D6, puede producirse un aumento de la concentración plasmática de carvedilol, sobre todo del enantiómero R, lo que causa un aumento de la actividad alfabloqueante.

Eliminación

La semivida de eliminación media del carvedilol oscila entre 6 y 10 horas. El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 590 ml/min. La eliminación es principalmente biliar. La vía de excreción principal son las heces. Una parte pequeña se elimina a través de los riñones en forma de metabolitos.

Poblaciones especiales

- Ancianos: la farmacocinética del carvedilol depende de la edad. Los niveles plasmáticos de carvedilol son aproximadamente un 50 % superiores en ancianos que en jóvenes.
- Insuficiencia hepática: en un estudio en pacientes con cirrosis de hígado, la biodisponibilidad del carvedilol fue cuatro veces superior, la concentración plasmática máxima fue cinco veces superior y el volumen de distribución fue tres veces superior que en sujetos sanos.
- Insuficiencia renal: en algunos pacientes hipertensos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 20-30 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min), se observó un aumento de la concentración plasmática de carvedilol de aproximadamente un 40-55 % en comparación con los pacientes con función renal normal. No obstante, hubo una gran variación en los resultados.

Ivabradina

En condiciones fisiológicas, la ivabradina se libera rápidamente de los comprimidos y es muy soluble en agua (>10 mg/ml). La ivabradina es el enantiómero S y no muestra bioconversión *in vivo*. El derivado N-desmetilado de la ivabradina se ha identificado como el principal metabolito activo en seres humanos.

Absorción y biodisponibilidad

La ivabradina se absorbe de forma rápida y casi completa tras su administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 hora cuando se administra en ayunas. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos recubiertos con película es de aproximadamente un 40 %, debido al efecto de primer paso intestinal y hepático.

La ingesta de alimentos retrasó la absorción en aproximadamente 1 hora, y aumentó la exposición plasmática de un 20 % a un 30 %. Se recomienda la administración del comprimido durante las comidas para reducir la variabilidad intraindividual de la exposición (ver "Posología y forma de administración").

Distribución

La ivabradina se une aproximadamente en un 70 % a las proteínas plasmáticas, y el volumen de distribución en el estado de equilibrio se acerca a 100 l en los pacientes. La concentración plasmática máxima después de una administración continuada de la dosis recomendada de 5 mg, dos veces al día, es 22 ng/ml (CV=29 %). La concentración plasmática media en el estado de equilibrio es 10 ng/ml (CV=38 %).

Biotransformación

La ivabradina se metaboliza ampliamente en el hígado y en el intestino a través de la oxidación exclusiva por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). El principal metabolito activo es el derivado N-desmetilado (S 18982), con una exposición de aproximadamente el 40 % de la del fármaco precursor. En el metabolismo de este metabolito activo también está implicado el CYP3A4. La ivabradina posee poca afinidad por el CYP3A4, no muestra una inducción o inhibición clínicamente relevante del CYP3A4 y, por consiguiente, no es probable que modifique ni el metabolismo ni las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4. Por el contrario, los inhibidores e inductores potentes pueden alterar considerablemente las concentraciones plasmáticas de la ivabradina (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Eliminación

La ivabradina se elimina con una semivida principal de 2 horas (70-75 % de la AUC) en plasma y una semivida eficaz de 11 horas. El aclaramiento total es de unos 400 ml/min y el aclaramiento renal de unos 70 ml/min. Los metabolitos se excretan en un grado similar por la orina y las heces. Aproximadamente, el 4 % de una dosis oral se excreta inalterada en la orina.

Linealidad/no linealidad

La cinética de ivabradina es lineal en un intervalo posológico de 0,5 - 24 mg por vía oral.

Poblaciones especiales

- Ancianos: no se han observado diferencias farmacocinéticas (AUC y C_{max}) entre pacientes ancianos (≥ 65 años) o muy ancianos (≥ 75 años) y la población general (ver "Posología y forma de administración").
- Insuficiencia renal: la repercusión de la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina de 15 a 60 ml/min) sobre la farmacocinética de ivabradina es mínima, en relación con la escasa contribución del aclaramiento renal (aprox. 20 %) a la eliminación total, tanto de la ivabradina como de su metabolito principal S 18982 (ver "Posología y forma de administración").
- Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve (índice de Child Pugh de hasta 7), las AUC de las fracciones no ligadas de ivabradina y de su metabolito activo principal fueron aproximadamente un 20 % más elevadas que en individuos con una función hepática normal. Los datos son insuficientes para establecer conclusiones en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "Posología y forma de administración" y "Contraindicaciones").
- Población pediátrica: el perfil farmacocinético de ivabradina en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca crónica y edades comprendidas entre 6 meses y menos de 18 años es similar a la farmacocinética descrita en adultos cuando se aplica un esquema de ajuste de dosis basado en la edad y en el peso.

Relación farmacocinética/farmacodinamia (FC/FD)

El análisis de la relación FC/FD ha revelado que la frecuencia cardíaca disminuye de forma casi lineal conforme se elevan las concentraciones plasmáticas de ivabradina y de S 18982 para dosis de hasta 15-20 mg, dos veces al día. A dosis más altas, el descenso de la frecuencia cardíaca deja de ser proporcional a las concentraciones plasmáticas de ivabradina y tiende a alcanzar una meseta. La exposición elevada a la ivabradina que puede ocurrir cuando se asocia la ivabradina con inhibidores potentes del CYP3A4 puede producir un descenso excesivo de la frecuencia cardíaca, aunque este riesgo disminuye con los inhibidores moderados del CYP3A4 (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones de empleo" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). La relación FC/FD de ivabradina en pacientes pediátricos con insuficiencia

cardíaca crónica y edades comprendidas entre 6 meses y menos de 18 años es similar a la relación FC/FD descrita en adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios preclínicos con Carivalan.

Carvedilol:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los estudios de toxicidad para la reproducción mostraron una menor fertilidad, embriotoxicidad (aumento de la pérdida post-implantación, disminución del peso fetal y retraso en el desarrollo del esqueleto) y una mayor mortalidad neonatal a una semana después del parto a altas dosis.

Ivabradina:

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios de toxicidad para la reproducción no mostraron ningún efecto de la ivabradina sobre la fertilidad de las ratas hembras o machos. Cuando se trató a animales preñados durante la organogénesis con exposiciones próximas a las dosis terapéuticas, se halló una mayor incidencia de defectos cardíacos entre los fetos de ratas, así como un número reducido de ectrodactilias entre los fetos de conejos.

En perros que recibieron ivabradina durante 1 año (dosis de 2, 7 o 24 mg/kg/día), se observaron cambios reversibles en la función retiniana, pero estos efectos no se asociaron con ninguna lesión de las estructuras oculares. Estos datos concuerdan con el efecto farmacológico de la ivabradina relacionado con su interacción con las corrientes I_h activadas por hiperpolarización en la retina, lo que guarda una amplia similitud con la corriente I_r del marcapasos del corazón.

Otros estudios a largo plazo con dosis repetidas y de carcinogenicidad no mostraron alteraciones clínicamente relevantes.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada de Carivalan es un comprimido dos veces al día, uno por la mañana y otro por la noche.

Carivalan sólo debe utilizarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales administrados conjuntamente cuando el carvedilol se administra en la dosis óptima.

La combinación de una dosis fija no está ajustada para el inicio del tratamiento.

Si se requiere un cambio de posología, debe realizarse un ajuste de la dosis de cada uno de los componentes individuales, carvedilol e ivabradina, asegurándose de que el paciente sigue recibiendo una dosis óptima de carvedilol e ivabradina. Se recomienda que la decisión de reajustar el tratamiento se tome disponiendo de mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 latidos por minuto en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, debe realizarse un ajuste descendente de la dosis de cada uno de los componentes, carvedilol e ivabradina, asegurándose de que el paciente sigue recibiendo una dosis óptima de carvedilol. Tras la reducción de la dosis, la frecuencia cardíaca debe ser monitorizada (ver "Advertencias y precauciones de empleo").

El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal, un aclaramiento de creatinina mayor de 15 ml/min y una PAS >100 mmHg no precisan ningún ajuste posológico (ver "Propiedades Farmacocinéticas"). No existen datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min. Carivalan debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min.

Se recomienda controlar la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con una PAS <100 mmHg.

Pacientes con insuficiencia hepática

Puede ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se recomienda usar Carivalan con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver "Advertencias y precauciones de empleo" y "Propiedades Farmacocinéticas"). Carivalan está contraindicado en

pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "Contraindicaciones" y "Propiedades Farmacocinéticas").

Pacientes de edad avanzada

Carivalan puede administrarse con precaución en pacientes de edad avanzada (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carivalan en niños y adolescentes. No se dispone de datos con Carivalan. Los datos con ivabradina se presentan en "Propiedades Farmacodinámicas".

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos de Carivalan deben tomarse dos veces al día con una comida (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquier otro betabloqueante o a alguno de los excipientes incluidos en la Composición;
- Insuficiencia hepática grave;
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable
- Angina inestable;
- Angina de Prinzmetal;
- Bloqueo AV de 2º y 3º grado;
- Síndrome del nodo sinusal enfermo (incluido el bloqueo sinoauricular);
- Bradicardia sintomática o grave (<50 lpm);
- Infarto agudo de miocardio;
- Shock cardiogénico;
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos);
- Enfermedad vascular periférica grave (p. ej., fenómeno de Raynaud);
- Hipotensión grave (presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial diastólica <50 mmHg);
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a obstrucción bronquial;
- Antecedentes de broncoespasmo o asma;
- Acidosis metabólica;
- Feocromocitoma no tratado;
- Combinación con verapamilo o diltiazem, que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia

cardíaca (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción").

- Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción" y "Propiedades Farmacocinéticas").
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencias especiales

Medición de la frecuencia cardíaca

Dado que la frecuencia cardíaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se mida la frecuencia cardíaca en reposo antes del inicio del tratamiento con ivabradina y en pacientes en tratamiento con ivabradina cuando se considere necesario un ajuste de dosis, se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas. Esto también se aplica a pacientes con una frecuencia cardíaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis (ver "Posología y forma de administración").

Arritmias cardíacas

La ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (p. ej., taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, no se recomienda Carivalan en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.

En pacientes tratados con ivabradina el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está aumentado (ver "Reacciones adversas"). La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I. Se recomienda una monitorización clínica regular de los pacientes tratados con ivabradina para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística), que debería también incluir monitorización electrocardiográfica si está indicado clínicamente (p. ej., en caso de angina exacerbada, palpitaciones, pulso irregular).

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen. Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con Carivalan.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente.

Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja

No se debe iniciar el tratamiento con Carivalan en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 50 latidos por minuto (ver "Contraindicaciones").

Si, durante el tratamiento con Carivalan, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, debe realizarse un ajuste descendente de la dosis de cada uno de los componentes, asegurándose de que el paciente sigue recibiendo una dosis óptima de carvedilol e ivabradina, o suspenderse el tratamiento (ver "Posología y forma de Administración").

Combinación con bloqueantes de canales de calcio

El uso concomitante de Carivalan con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem está contraindicado (ver "Contraindicaciones" y "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción"). No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipina. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (ver "Propiedades Farmacodinámicas").

Insuficiencia cardíaca crónica

La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con Carivalan. No se recomienda Carivalan en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados con ivabradina en esta población.

Carivalan debe utilizarse con precaución en combinación con glucósidos digitálicos, ya que estos productos, así como el carvedilol, pueden ralentizar la conducción AV (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción").

Ictus

No se recomienda el uso de Carivalan inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos con ivabradina en estas situaciones.

Función visual

Ivabradina influye sobre la función retiniana (ver "Propiedades Farmacodinámicas". Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la ivabradina sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento con ivabradina durante más de un año no se conocen actualmente. Se considerará la suspensión del tratamiento si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

Precauciones de uso

Interrupción del tratamiento

En caso necesario puede interrumpirse la administración de ivabradina; no obstante, debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento con un betabloqueante, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. La suspensión del tratamiento con Carivalan debe ir seguida inmediatamente de la administración de comprimidos de carvedilol solo, asegurándose de que el paciente sigue recibiendo una dosis óptima de carvedilol. La administración de carvedilol solo debe reducirse gradualmente (por ejemplo, reduciendo la dosis diaria a la mitad cada tres días). Si es necesario, debe iniciarse simultáneamente el tratamiento sustitutivo para evitar la reagudización de la angina de pecho. Si el paciente experimenta algún síntoma, la dosis debe reducirse más lentamente.

Función renal en la insuficiencia cardíaca congestiva

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal con el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con presión arterial baja (PAS <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa, y/o insuficiencia renal subyacente.

Pacientes con hipotensión

Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada, y por tanto la ivabradina debe usarse con precaución en estos pacientes. Carivalan está contraindicado en pacientes con hipotensión grave (presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial diastólica <50 mmHg) (ver "Contraindicaciones").

Fibrilación auricular - Arritmias cardíacas

No existe evidencia de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, al no disponer de datos suficientes, la cardioversión con corriente continua de carácter no urgente deberá considerarse 24 horas después de la última dosis de Carivalan.

Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debe evitarse el uso de Carivalan en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción"). Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca. La reducción de la frecuencia cardíaca, como la causada por ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto Torsades de pointes.

Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial

En el estudio SHIFT, un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar a intervalos apropiados (ver "Reacciones Adversas").

Pacientes diabéticos

El carvedilol puede enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda. En ocasiones, en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca pueden producirse problemas con el control de la glucosa en sangre relacionados con el uso de carvedilol. Por tanto, los pacientes diabéticos que reciben Carivalan deben someterse a un estrecho seguimiento mediante determinaciones periódicas de la glucosa en sangre y el ajuste de la medicación antidiabética, según sea necesario (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción")

Enfermedad vascular periférica

Carivalan debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades vasculares periféricas, ya que los betabloqueantes pueden precipitar o empeorar los síntomas de la enfermedad. Lo mismo es aplicable a los pacientes con síndrome de Raynaud, ya que puede producirse una exacerbación o empeoramiento de los síntomas. Carivalan está contraindicado en caso de enfermedad vascular periférica grave (ver "Contraindicaciones").

Anestesia y cirugía mayor

Los betabloqueantes reducen el riesgo de arritmias durante la anestesia, si bien pueden aumentar el riesgo de hipotensión. Por tanto, debe tenerse cuidado al utilizar determinados anestésicos debido a los efectos sinérgicos inótrópos negativos del carvedilol y los productos anestésicos (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción").

Tirotoxicosis/hipertiroidismo

Los betabloqueantes, como el carvedilol, pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo y los síntomas de tirotoxicosis.

Lentes de contacto

Debe advertirse a los pacientes que utilizan lentes de contacto y reciben tratamiento con Carivalan de que puede producirse una reducción de la secreción lacrimal debido al componente carvedilol.

Hipersensibilidad

Carivalan debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad y en aquellos sometidos a terapia de desensibilización, ya que los betabloqueantes como el carvedilol pueden aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Psoriasis

En pacientes con antecedentes personales o familiares de psoriasis asociada al tratamiento con betabloqueantes, Carivalan debe prescribirse únicamente tras una cuidadosa valoración de los riesgos y beneficios, dado que los betabloqueantes pueden empeorar las reacciones cutáneas.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, debe iniciarse un tratamiento con un alfabloqueante antes de utilizar cualquier betabloqueante. Aunque el carvedilol presenta actividad farmacológica tanto alfa como betabloqueante, no se dispone de datos sobre el uso de carvedilol en esta enfermedad. Por tanto, debe prestarse especial atención a la hora de administrar Carivalan a pacientes con sospecha de feocromocitoma.

Otras precauciones

Puesto que no se dispone de datos clínicos suficientes, el carvedilol no debe administrarse a pacientes con hipertensión lábil o secundaria, hipotensión ortostática, miocarditis aguda, estenosis hemodinámicamente relevante de las válvulas cardíacas o del infundíbulo ventricular, enfermedad arterial periférica terminal o que reciben un antagonista del receptor alfa-1 o un agonista del receptor alfa-2 de manera concomitante.

Excipientes

Como los comprimidos contienen lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han observado interacciones entre el carvedilol y la ivabradina en un estudio de interacción realizado en voluntarios sanos. A continuación, se ofrece información sobre interacciones conocidas de otros productos con los principios activos por separado.

Ivabradina es metabolizada únicamente por el CYP3A4 y es un inhibidor muy débil de este citocromo. Se ha demostrado que ivabradina no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden interactuar con la ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. En los estudios de interacción con otros medicamentos, se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

El carvedilol es a la vez un sustrato y un inhibidor de la glucoproteína P. Por tanto, es posible que la biodisponibilidad de los medicamentos que son transportados por la glucoproteína P se vea aumentada si se administra carvedilol de manera concomitante. Además, la biodisponibilidad del carvedilol puede verse alterada por los inductores o inhibidores de la glucoproteína P.

Tanto los inhibidores como los inductores de las isoenzimas del CYP2D6 y CYP2C9 pueden alterar el metabolismo sistémico y presistémico del carvedilol de forma estereoselectiva, lo que puede reducir o elevar la concentración plasmática de R- y S-carvedilol (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

A continuación, se indican algunos de estos tipos de interacciones que se han observado en pacientes o voluntarios sanos. No obstante, esta lista no es exhaustiva.

Uso concomitante contraindicado (ver "Contraindicaciones"):

Interacción conocida con el producto	Componente	Interacción con otros medicamentos
Inhibidores potentes del CYP3A4 (antifúngicos azólicos [ketoconazol, itraconazol], antibióticos macrólidos [claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina], inhibidores de la proteasa del VIH [nelfinavir, ritonavir] y nefazodona)	Ivabradina <i>Uso concomitante contraindicado</i>	Interacción farmacocinética: el uso concomitante de ivabradina con inhibidores potentes del CYP3A4 está contraindicado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de la ivabradina de 7 a 8 veces.
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los pacientes que toman medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 (p. ej., cimetidina, fluoxetina, verapamilo, ketoconazol, haloperidol, eritromicina) deben someterse a un estrecho seguimiento durante el tratamiento concomitante con carvedilol.
Inhibidores moderados del CYP3A4 (diltiazem, verapamilo)	Ivabradina <i>Uso concomitante contraindicado</i>	Interacción farmacocinética y farmacodinámica: estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produce un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento del AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm.
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Se han observado casos aislados de trastornos de la conducción (rara vez con efecto hemodinámico) al

Interacción conocida con el producto	Componente	Interacción con otros medicamentos
		administrar carvedilol con diltiazem o verapamilo. Como ocurre con otros betabloqueantes, si debe administrarse carvedilol por vía oral concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio del tipo verapamilo o diltiazem, se recomienda controlar el ECG y la presión arterial, ya que la administración concomitante de carvedilol con estas sustancias puede aumentar el riesgo de trastornos de la conducción AV.

Uso concomitante no recomendado (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"):

Interacción conocida con el producto	Componente	Interacción con otros medicamentos
Medicamentos que prolongan el intervalo QT <u>Medicamentos cardiovasculares que prolongan el intervalo QT</u> (p. ej., quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona). <u>Medicamentos no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT</u> (p. ej., pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).	Ivabradina <i>Uso concomitante no recomendado</i>	Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca. Si es necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución con amiodarona</i>	En pacientes con insuficiencia cardíaca, la amiodarona redujo el aclaramiento de S-carvedilol, probablemente debido a la inhibición del CYP2C9. La concentración

Interacción conocida con el producto	Componente	Interacción con otros medicamentos
		<p>plasmática media de R-carvedilol no se vio alterada. Por consiguiente, existe un riesgo potencial de aumento del betabloqueo causado por un aumento de la concentración plasmática de S-carvedilol. Se han observado casos aislados de trastornos de la conducción (rara vez con efecto hemodinámico) al administrar carvedilol con amiodarona. La administración concomitante de carvedilol y amiodarona (oral) debe controlarse estrechamente ya que se han notificado casos de bradicardia, parada cardíaca y fibrilación ventricular poco después del inicio del tratamiento, tras el uso concomitante de betabloqueantes (como el carvedilol) con amiodarona.</p>
<p>Antiarrítmico intravenoso (distinto de verapamilo, diltiazem)</p>	<p>Carvedilol <i>Uso concomitante no recomendado</i></p>	<p>Existe riesgo de insuficiencia cardíaca en caso de administración intravenosa concomitante de antiarrítmicos de clase Ia o Ic con carvedilol. El uso concomitante de betabloqueantes con este tipo de fármacos debe controlarse estrechamente.</p>
<p>Zumo de pomelo</p>	<p>Ivabradina <i>Uso concomitante no recomendado</i></p>	<p>La exposición de ivabradina se duplicó tras la coadministración con zumo de pomelo. Por tanto, debe evitarse la ingesta de zumo de pomelo con ivabradina.</p>

Uso concomitante con precaución de uso:

Interacción conocida con el producto	Componente	Interacción con otros medicamentos
Inhibidores moderados del CYP3A4 (distintos de diltiazem, verapamilo) p. ej., fluconazol	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	El uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej., fluconazol) puede plantearse con la dosis inicial de 2,5 mg dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con control de la frecuencia cardíaca.
Inductores de las enzimas del citocromo P450	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	Inductores del CYP3A4: los inductores del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, barbitúricos, fenitoína, <i>Hypericum perforatum</i> [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición a la ivabradina y su actividad. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina 10 mg dos veces al día con hierba de San Juan reduce a la mitad el AUC de la ivabradina. Debe restringirse el consumo de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución con rifampicina</i>	En un estudio en 12 sujetos sanos, la administración de rifampicina con carvedilol redujo la concentración plasmática del carvedilol en aproximadamente el 70 %, probablemente debido a la inducción de la glucoproteína P. Esto causó una disminución

Interacción conocida con el producto	Componente	Interacción con otros medicamentos
		de la absorción intestinal de carvedilol y un efecto antihipertensor.
Cimetidina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	La cimetidina aumentó el AUC del carvedilol en un 30% pero no causó cambios en la C _{max} . Se requiere precaución en aquellos pacientes que reciben inhibidores de oxidasas de función mixta (p. ej., cimetidina), ya que los niveles séricos del carvedilol pueden verse incrementados. No obstante, en base al efecto relativamente pequeño de la cimetidina sobre los niveles de carvedilol, la probabilidad de que se produzca una interacción clínicamente importante es mínima.
Fluoxetina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En un estudio cruzado y aleatorizado en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca, la administración conjunta de carvedilol y fluoxetina, un inhibidor potente del CYP2D6, produjo una inhibición estereoselectiva del metabolismo del carvedilol con un aumento del 77 % del AUC medio del enantiómero R(+). No obstante, no se observaron diferencias en los acontecimientos adversos, la presión arterial o la frecuencia cardíaca entre los grupos de tratamiento.

Interacción conocida con el producto	Componente	Interacción con otros medicamentos
Glucósidos cardíacos (digoxina, digitoxina)	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	La administración concomitante de digoxina y carvedilol aumenta las concentraciones de digoxina y digitoxina. La digoxina, la digitoxina y el carvedilol prolongan el tiempo de conducción AV, por lo que se recomienda un mayor control de los niveles de digoxina al iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con Carivalan.
Ciclosporina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En dos estudios en pacientes con trasplante renal y cardíaco que recibían ciclosporina oral se ha demostrado un aumento de la concentración plasmática de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con carvedilol. El carvedilol aumenta la absorción de la ciclosporina administrada por vía oral al inhibir la actividad de la glucoproteína P en el intestino. A fin de mantener los niveles terapéuticos, la dosis de ciclosporina tuvo que reducirse en aproximadamente el 30 % de los pacientes, mientras que otros pacientes no requirieron ningún ajuste de dosis. De promedio, la dosis se redujo alrededor de un 20 % en estos pacientes. Debido a la gran variabilidad individual de dosis entre los pacientes, se recomienda controlar estrechamente la concentración de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con Carivalan, así como

Interacción conocida con el producto	Componente	Interacción con otros medicamentos
		ajustar adecuadamente la dosis de ciclosporina. No se prevé ninguna interacción con el carvedilol en caso de administración intravenosa de ciclosporina.
Insulina o hipoglucemiantes orales	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los medicamentos con efectos betabloqueantes pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y los medicamentos antidiabéticos orales. Los síntomas de hipoglucemia (especialmente la taquicardia y las palpitaciones) pueden verse enmascarados o atenuados. Por tanto, los niveles de glucosa en sangre deben controlarse estrechamente en pacientes que reciben insulina o antidiabéticos orales.
Medicamentos reductores de las catecolaminas	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los pacientes que toman un betabloqueante (como el carvedilol) y un medicamento que puede reducir las catecolaminas (p. ej., reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inhibidores de la monoaminoxidasa [salvo los inhibidores de la MAO-B]) deben controlarse estrechamente para detectar signos de hipotensión y/o bradicardia grave.

Interacción conocida con el producto	Componente	Interacción con otros medicamentos
Clonidina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	La administración concomitante de clonidina con betabloqueantes (como el carvedilol) puede potenciar los efectos reductores de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Cuando deba suspenderse el tratamiento concomitante con betabloqueantes y clonidina, debe interrumpirse el betabloqueante primero. El tratamiento con clonidina puede interrumpirse varios días después mediante una reducción gradual de la dosis.
Dihidropiridina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	La administración concomitante de dihidropiridinas y carvedilol debe controlarse estrechamente ya que se han notificado casos de insuficiencia cardíaca e hipotensión grave con esta combinación.
Anestésicos	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Se recomienda un control estrecho de las constantes vitales durante la anestesia debido a los efectos sinérgicos hipotensores, inótrópicos y negativos del carvedilol y los fármacos anestésicos.
Broncodilatadores agonistas beta	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los betabloqueantes no cardioselectivos antagonizan los efectos broncodilatadores de los agonistas de los receptores beta. Estos pacientes deben someterse a un estrecho seguimiento.
Diuréticos no ahorradores de potasio	Ivabradina <i>Uso</i>	La hipocaliemia puede aumentar el riesgo de

Interacción conocida con el producto	Componente	Interacción con otros medicamentos
(diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa)	<i>concomitante con precaución</i>	arritmia. Dado que la ivabradina puede producir bradicardia, la combinación resultante de hipocaliemia y bradicardia es un factor que predispone a la aparición de arritmias graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.

Uso concomitante a tener en cuenta (relacionado con carvedilol):

Interacción conocida con el producto	Interacción con otros medicamentos
Medicamentos antihipertensores	Al igual que otros medicamentos con actividad betabloqueante, el carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente con efecto antihipertensor (p. ej., antagonistas del receptor alfa1) o cuyo perfil de acontecimientos adversos incluye la hipotensión.
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	La administración concomitante de AINE y betabloqueantes puede causar un aumento de la presión arterial y reducir la capacidad para controlarla. El efecto antihipertensor del carvedilol se reduce como consecuencia de la retención de agua y sodio.
Estrógenos y corticosteroides	La actividad antihipertensora del carvedilol puede verse reducida a causa de la retención de agua y sodio en pacientes con una presión arterial estabilizada que reciben tratamiento adicional con, por ejemplo, estrógenos o

Interacción conocida con el producto	Interacción con medicamentos	otros
	corticosteroides.	
Nitratos	Los nitratos aumentan el efecto hipotensor.	
Simpaticomiméticos con efectos alfa-mimético y beta-mimético	Los simpaticomiméticos con efectos alfa-mimético y beta-mimético aumentan el riesgo de hipotensión y bradicardia excesiva.	
Ergotamina	Aumento de la vasoconstricción.	
Bloqueantes neuromusculares	Aumento del bloqueo neuromuscular.	
Betabloqueantes en forma de colirio	El uso concomitante de carvedilol con otros betabloqueantes en forma de colirio puede provocar un aumento de las reacciones adversas, ya que los betabloqueantes presentan un riesgo especial de bradicardia excesiva.	
Barbitúricos	La administración concomitante de carvedilol y barbitúricos puede dar lugar a una reducción en la eficacia del carvedilol debido a la inhibición enzimática.	

En estudios específicos de interacción con otros medicamentos, no se ha hallado ningún efecto clínicamente significativo de los siguientes medicamentos sobre la farmacocinética ni sobre la farmacodinamia de la ivabradina: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibidores de la HMG CoA reductasa (simvastatina), antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (amlodipina, lacidipino), digoxina y warfarina. Además, no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la ivabradina sobre la farmacocinética de simvastatina, amlodipino, lacidipino, ni sobre la farmacocinética y farmacodinamia de digoxina, warfarina, ni sobre la farmacodinamia del ácido acetilsalicílico.

En los ensayos clínicos fundamentales de fase III, los siguientes medicamentos se combinaron de forma rutinaria con la ivabradina sin evidencia de problemas de seguridad: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos, fármacos antiandrogénicos, nitratos de acción corta y prolongada, inhibidores de la HMG CoA reductasa, fibratos, inhibidores de la bomba de

protones, antidiabéticos orales, ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento (ver "Contraindicaciones").

Embarazo

En base a los datos existentes de cada uno de los componentes, el uso de Carivalan está contraindicado durante el embarazo (ver "Contraindicaciones").

Los datos sobre la utilización del carvedilol en mujeres embarazadas son insuficientes. Los estudios experimentales en animales no son suficientes para evaluar los efectos en el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto y desarrollo posnatal (ver "Datos preclínicos sobre seguridad"). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Los betabloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo que puede dar lugar a muerte fetal intrauterina y partos inmaduros o prematuros. También pueden producirse reacciones adversas (especialmente hipoglucemia y bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria e hipotermia) en el feto y el recién nacido. Puede existir un mayor riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares en el recién nacido durante el periodo posnatal.

No existen datos o los datos existentes son limitados sobre la utilización de la ivabradina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales con ivabradina han mostrado toxicidad reproductora. Estos estudios han mostrado efectos embriotóxicos y teratógenos (ver "Datos preclínicos sobre seguridad"). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Lactancia

Carivalan está contraindicado durante el periodo de lactancia (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Los estudios en animales han mostrado que el carvedilol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se desconoce si el carvedilol se excreta en la leche materna humana.

Los estudios en animales muestran que la ivabradina se excreta en la leche materna. Las mujeres que necesitan tratamiento con ivabradina deben interrumpir la lactancia y optar por otro modo de alimentar a sus hijos.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre fertilidad con el uso de Carivalan.

Los estudios con carvedilol han mostrado una alteración de la fertilidad en ratas hembra adultas. Los estudios con ivabradina en ratas no han mostrado ningún efecto sobre la fertilidad ni en las ratas macho ni hembra (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En base a los datos existentes de cada uno de los componentes, el uso de Carivalan puede afectar a la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Debido a la variabilidad de las reacciones individuales al carvedilol (como mareo, fatiga o estado de vigilancia disminuido), la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede verse alterada. Esto sucede especialmente al comienzo del tratamiento, tras aumentar la dosis, al cambiar a una nueva preparación o si se toma conjuntamente con alcohol.

La ivabradina puede afectar a la capacidad del paciente para conducir. Debe advertirse a los pacientes de que la ivabradina puede causar fenómenos luminosos pasajeros (que consisten fundamentalmente en fosfenos). Dichos fenómenos luminosos pueden aparecer en situaciones donde se producen cambios repentinos en la intensidad de la luz, especialmente al conducir de noche. La influencia de la ivabradina sobre la capacidad para utilizar máquinas es nula. Sin embargo, en la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de alteración de la capacidad para conducir debido a síntomas visuales.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Con el carvedilol, la frecuencia de las reacciones adversas no depende de la dosis, salvo en el caso de mareo, alteraciones visuales y bradicardia.

Las reacciones adversas más frecuentes con la ivabradina, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dependientes de la dosis y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

Tabla de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante el tratamiento con carvedilol e ivabradina administrados por separado, y aparecen

categorizadas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y según su frecuencia de acuerdo con la convención siguiente:
 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 ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
Infecciones e	Bronquitis	Frecuentes	-
	Neumonía	Frecuentes	-
	Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuentes	-
	Infecciones del tracto urinario	Frecuentes	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuentes	-
	Eosinofilia	-	Poco frecuentes
	Trombocitopenia	Raras	-
Trastornos del sistema inmunológico	Leucopenia	Muy raras	-
	Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)	Muy raras	-
	Hipercolesterolemia	Frecuentes	-
	Deterioro del control glucémico (hiperglucemia o hipoglucemia) en pacientes con diabetes preexistente	Frecuentes	-
	Diabetes mellitus	Frecuentes	-
	Hiperuricemia	-	Poco frecuentes
	Trastornos psiquiátricos	Humor depresivo, depresión	Frecuentes
Trastornos del sueño, pesadillas		Poco frecuentes	-
Confusión mental		Poco frecuentes	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Mareo	Muy frecuentes	Frecuentes

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
		frecuentes	
	Síncope	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Presíncope	Poco frecuentes	-
	Parestesia	Poco frecuentes	-
Trastornos oculares	Lagrimo reducido	Frecuentes	-
	Fenómenos luminosos (fosfenos)	-	Muy frecuentes
	Alteración visual	Frecuentes	Poco frecuentes
	Irritación del ojo	Frecuentes	-
	Visión borrosa	-	Frecuentes
	Diplopía	-	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	-	Poco frecuentes

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca	Muy frecuentes	-
	Bradicardia	Frecuentes	Frecuentes
	Edema pulmonar	Frecuentes	-
	Edema (incluidos edema generalizado y periférico e hinchazón del área genital y los pies, hipervolemia y retención de líquidos)	Frecuentes	-
	Bloqueo AV	Poco frecuentes	-
	Bloqueo AV de primer grado (intervalo PQ prolongado del electrocardiograma)	-	Frecuentes
	Bloqueo AV de segundo grado	-	Muy raras
	Bloqueo AV de tercer grado	-	Muy raras
	Extrasístoles ventriculares	-	Frecuentes
	Fibrilación auricular	-	Frecuentes
	Angina de pecho	Poco frecuentes	-
	Palpitaciones	-	Poco frecuentes
	Extrasístoles supraventriculares	-	Poco frecuentes
	Síndrome del nodo sinusal enfermo	-	Muy raras
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy frecuentes	Poco frecuentes (posiblemente relacionada con la bradicardia)
	Hipotensión ortostática	Frecuentes	-
	Alteraciones de la circulación periférica	Frecuentes	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
	(frío en extremidades, enfermedad vascular periférica, exacerbación de la claudicación intermitente y fenómeno de Raynaud)		
	Presión arterial no controlada	-	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuentes	Poco frecuentes
	Asma en pacientes propensos	Frecuentes	-
	Congestión nasal	Raras	-
	Sibilancia	Raras	-
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes	Poco frecuentes
	Estreñimiento	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Diarrea	Frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor abdominal	Frecuentes	Poco frecuentes*
	Vómitos	Frecuentes	-
	Boca seca	Raras	-
	Dispepsia	Frecuentes	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (como exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito y sudoración aumentada)	Poco frecuentes	-
	Reacciones similares al liquen plano, psoriasis o exantema psoriasiforme (que ocurren entre varias semanas y varios años tras el inicio del tratamiento). Las lesiones existentes	Poco frecuentes	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
	pueden empeorar.		
	Alopecia	Poco frecuentes	-
	Angioedema	-	Poco frecuentes
	Erupción	-	Poco frecuentes
	Eritema	-	Raras
	Reacciones cutáneas graves (como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)	Muy raras	-
	Prurito	-	Raras
	Urticaria	-	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en extremidades	Frecuentes	-
	Gota	Frecuentes	-
	Calambres musculares	-	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal y función renal anormal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente	Frecuentes	-
	Trastorno de la micción	Frecuentes	-
	Incontinencia urinaria en mujeres	Muy raras	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor	Frecuentes	-
	Malestar general, posiblemente relacionado con la bradicardia	-	Raras
Exploraciones complementarias	Ganancia de peso	Frecuentes	-
	Creatinina elevada en sangre	-	Poco frecuentes
	Intervalo QT	-	Poco

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
	prolongado en el ECG		frecuentes
	Elevación de las transaminasas ALT, AST y GGT	Muy raras	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia, disfunción eréctil	Poco frecuentes	-

* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea calculada en base a los ensayos clínicos

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Carvedilol

El mareo, el síncope, la cefalea y el debilitamiento suelen ser leves y se producen con mayor frecuencia al inicio del tratamiento.

La insuficiencia cardíaca es un acontecimiento que se notifica con frecuencia tanto en los pacientes tratados con placebo como en los pacientes tratados con carvedilol (14,5 % y 15,4 %, respectivamente, en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo tras un infarto agudo de miocardio).

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con presión arterial baja, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal basal (ver "Advertencias y precauciones de empleo").

En concreto, los betabloqueantes no selectivos pueden hacer que la diabetes latente pase a ser manifiesta, pueden empeorar la diabetes manifiesta y alterar el control de la glucemia. El equilibrio de la glucosa también puede verse ligeramente afectado durante el tratamiento con carvedilol, si bien esto no ocurre con frecuencia.

Carvedilol puede causar incontinencia urinaria en las mujeres. El problema se resuelve al interrumpir el tratamiento.

Ivabradina

Se notificaron fenómenos luminosos (fosfenos) en el 14,5 % de los pacientes, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual. Normalmente se desencadenan por variaciones bruscas de la intensidad luminosa. Los fosfenos también pueden

ser descritos como un halo, descomposición de la imagen (efectos estroboscópicos o caleidoscópicos), destellos de colores o imágenes múltiples (persistencia retiniana). Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento y después pueden repetirse. Los fosfenos fueron notificados generalmente como de intensidad leve a moderada. Todos los fosfenos remitieron durante o después del tratamiento; de los cuales una mayoría (77,5 %) remitió durante el tratamiento. Menos del 1 % de los pacientes modificó su rutina diaria o suspendió el tratamiento debido a los fosfenos.

Se notificó bradicardia en el 3,3 % de los pacientes, principalmente durante los 2 o 3 primeros meses de tratamiento. El 0,5 % de los pacientes experimentó una bradicardia intensa igual o inferior a 40 lpm.

En el estudio SIGNIFY, se observó fibrilación auricular en el 5,3 % de los pacientes que recibieron ivabradina en comparación con el 3,8 % en el grupo placebo. En un análisis conjunto de todos los ensayos clínicos de fase II/III controlados y doble ciego con una duración de al menos 3 meses, que incluyeron más de 40.000 pacientes, la incidencia de fibrilación auricular fue del 4,86 % en los pacientes tratados con ivabradina en comparación al 4,08 % en el grupo control, correspondiendo a un cociente de riesgos instantáneos (HR) de 1,26, IC 95 % [1,15-1,39].

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

4.9 Sobredosis

No se dispone de información sobre sobredosis en seres humanos con Carivalan.

Síntomas:

Relacionados con carvedilol

En caso de sobredosis, puede producirse hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y parada cardíaca. También puede producirse dificultad respiratoria, broncoespasmo, vómitos, estado de conciencia alterado y convulsiones generalizadas.

Relacionados con ivabradina

La sobredosificación puede motivar una bradicardia intensa y prolongada (ver "Reacciones Adversas").

Tratamiento:

Además de los procedimientos generales, deben monitorizarse y corregirse las constantes vitales, si fuese necesario, en condiciones de cuidados intensivos. La absorción de carvedilol en el tubo digestivo puede reducirse mediante lavado gástrico, carbón activado e inducción del vómito.

El paciente debe colocarse en posición de decúbito supino. Puede administrarse atropina, de 0,5 mg a 2 mg por vía intravenosa (i.v.), y/o glucagón, de 1 mg a 10 mg i.v. (seguido de una perfusión i.v. lenta de 2 a 5 mg/hora, si fuera necesario) en caso de bradicardia grave, que debe tratarse sintomáticamente en un entorno especializado. Para apoyar la función ventricular, se recomienda administrar glucagón o simpaticomiméticos (p. ej., dobutamina, isoprenalina, orciprenalina, adrenalina, en función del peso corporal y el efecto) por vía intravenosa. En caso de bradicardia con escasa tolerancia hemodinámica, se planteará el tratamiento sintomático, incluyendo medicamentos beta-estimulantes por vía intravenosa, tales como la isoprenalina, y en caso necesario se establecerá temporalmente la estimulación eléctrica con marcapasos. La hipotensión importante puede tratarse con la administración de líquidos intravenosos.

Si se requiere un efecto inótropo positivo, debe considerarse el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., milrinona). En caso de bradicardia resistente a fármacos, puede ser necesario iniciar el tratamiento con un marcapasos. Si la vasodilatación periférica domina en el perfil de intoxicación, debe administrarse norfenefrina o noradrenalina, con control continuo de la circulación, entre 5 y 10 microgramos i.v., repetidos en función de la respuesta de la presión arterial, o 5 microgramos por minuto mediante perfusión ajustada según la presión arterial.

Para el broncoespasmo, deben administrarse β -simpaticomiméticos (en forma de aerosol o por vía intravenosa), o puede administrarse aminofilina por vía intravenosa mediante inyección lenta o perfusión.

En caso de convulsiones, se recomienda la inyección intravenosa lenta de diazepam o clonazepam.

En casos de sobredosis grave con síntomas de shock, el tratamiento de apoyo debe proseguir durante un periodo de tiempo suficientemente largo, ya que cabe esperar una prolongación de la semivida de eliminación y la redistribución del carvedilol desde compartimentos más profundos. Por

tanto, el tratamiento de apoyo debe proseguir hasta la estabilización de la enfermedad del paciente. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la sobredosis.

El carvedilol no se elimina por diálisis porque el principio activo no puede dializarse, probablemente debido a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas.

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

CONSERVACION

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C.
No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

Representante e importador:
SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. Castaños 3222 - (C1406IHS) - CABA
Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)
www.servier.com.ar
Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica
Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

42

Proyecto de rotulo primario (blíster)

**Carivalan 6,25 mg/5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos**

Les Laboratoires Servier

Lote:

Vencimiento:


anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142


anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo primario (blister)

**Carivalan 6,25 mg/7.5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos**

Les Laboratoires Servier

Lote:

Vencimiento:


anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142


anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo primario (blíster)

**Carivalan 12.5 mg/5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos**

Les Laboratoires Servier

Lote:

Vencimiento:


anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142


anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo primario (blíster)

**Carivalan 12.5 mg/7.5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos**

Les Laboratoires Servier

Lote:

Vencimiento:


anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142


anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo primario (blíster)

**Carivalan 25 mg/5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos**

Les Laboratoires Servier

Lote:

Vencimiento:

anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142

anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751

anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo primario (blíster)

**Carivalan 25 mg/7.5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos**

Les Laboratoires Servier

Lote:

Vencimiento:

anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142

anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751

anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo (Secundario)

**Carivalan 6,25 mg/5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa**

Contenido:

Envase de 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: 6,25 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Excipientes:

Núcleo: Almidón pregelatinizado (maíz); Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa sódica (E468); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento: Sepifilm, blanco o amarillo; Macrogol 6000 (E1521)

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrié (Francia)

905 route de saran, 45520 Gidy- Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara:

En los envases de 14 y 56 comprimidos recubierto

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Lote:

Vencimiento:



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



Proyecto de rotulo (Secundario)

**Carivalan 6,25 mg/7.5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa**

Contenido:

Envase de 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: 6,25 mg de carvedilol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Excipientes:

Núcleo: Almidón pregelatinizado (maíz); Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa sódica (E468); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento: Sepifilm, blanco o amarillo; Macrogol 6000 (E1521)

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara:

En los envases de 14 y 56 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo (Secundario)

**Carivalan 12.5 mg/5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa**

Contenido:

Envase de 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: 12,5 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Excipientes:

Núcleo: Almidón pregelatinizado (maíz); Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa sódica (E468); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento: Sepifilm, blanco o amarillo; Macrogol 6000 (E1521)

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara:

En los envases de 14 y 56 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo (Secundario)

**Carivalan 12.5 mg/7.5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa**

Contenido:

Envase de 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: 12,5 mg de carvedilol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Excipientes:

Núcleo: Almidón pregelatinizado (maíz); Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa sódica (E468); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento: Sepifilm, blanco o amarillo; Macrogol 6000 (E1521)

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)
905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizará:

En los envases de 14 y 56 comprimidos recubiertos.



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142

Lote:
Vencimiento:



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo (Secundario)

**Carivalan 25 mg/5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa**

Contenido:

Envase de 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: 25 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Excipientes:

Núcleo: Almidón pregelatinizado (maíz); Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa sódica (E468); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento: Sepifilm, blanco o amarillo; Macrogol 6000 (E1521)

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado Nº

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizara:

En los envases de 14 y 56 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:


anmat

SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142


anmat

DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de rotulo (Secundario)

**Carivalan 25 mg/7.5 mg
Carvedilol / Ivabradina
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa**

Contenido:

Envase de 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: 25 mg de carvedilol y 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Excipientes:

Núcleo: Almidón pregelatinizado (maíz); Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa sódica (E468); Maltodextrina; Sílice coloidal anhidra (E551); Estearato de magnesio (E470b).

Recubrimiento: Sepifilm, blanco o amarillo; Macrogol 6000 (E1521)

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación:

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie (Francia)

905 route de saran, 45520 Gidy - Francia

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 - CABA

Tel: 0800-777-7378437

Dirección técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

www.servier.com.ar

NOTA: El mismo tipo de rotulo se utilizará:

En los envases de 14 y 56 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:



SABBATELLA Nayla Daniela
CUIL 27276581142



DA CONCEICAO Nelson
CUIL 20954038751



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

4 de Junio de 2020

DISPOSICIÓN N° 2926

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59199

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000339-19-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troqueles
IVABRADINA 5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 6,25/5 5,39 mg - CARVEDILOL 6,25 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	66095
IVABRADINA 7,5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 12,5/7,5 8,085 mg - CARVEDILOL 12,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	660971
IVABRADINA 7,5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 6,25/7,5 8,085 mg - CARVEDILOL 6,25 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	660968
IVABRADINA 5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 25/5 5,39 mg - CARVEDILOL 25 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	660997
IVABRADINA 5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 12,5/5 5,39 mg - CARVEDILOL 12,5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	660984
IVABRADINA 7,5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 25/7,5 8,085 mg - CARVEDILOL 25 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	661000



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 04 DE JUNIO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 2926

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59199

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: LES LABORATORIES SERVIER DE FRANCIA

Representante en el país: SERVIER ARGENTINA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7070

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CARIVALAN 6,25/5

Nombre Genérico (IFA/s): IVABRADINA - CARVEDILOL

Concentración: 5 mg - 6,25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
IVABRADINA 5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 5,39 mg - CARVEDILOL 6,25 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 68,055 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 24,75 mg NÚCLEO 1
MALTODEXTRINA 16,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 33 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 9,9 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,33 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,825 mg NÚCLEO 1
GLICEROL 0,24948 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA (E464) 4,14691 mg CUBIERTA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,24948 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,79834 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 0,26479 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTERES CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 28, 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 24 MESES

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07FX06

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Beta bloqueantes, otras combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carivalan está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) con disfunción sistólica como tratamiento sustitutivo en pacientes con ritmo sinusal normal ya controlados con ivabradina y carvedilol administrados de manera concomitante con la misma dosis.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
SERVIER ARGENTINA S.A	6582/16	AVENIDA CASTAÑARES 3222	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Nombre comercial: CARIVALAN 6,25/7,5

Nombre Genérico (IFA/s): IVABRADINA - CARVEDILOL

Concentración: 7,5 mg - 6,25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

IVABRADINA 7,5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 8,085 mg - CARVEDILOL 6,25 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 65,36 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 24,75 mg NÚCLEO 1
MALTODEXTRINA 16,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 33 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 9,9 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,33 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,825 mg NÚCLEO 1
GLICEROL 0,24948 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA (E464) 4,14691 mg CUBIERTA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,24948 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,55107 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,24726 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 0,26479 mg CUBIERTA 1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTERES CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 28, 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 24 MESES

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07FX06

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Beta bloqueantes, otras combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carivalan está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) con disfunción sistólica como tratamiento sustitutivo en pacientes con ritmo sinusal normal ya controlados con ivabradina y carvedilol administrados de manera concomitante con la misma dosis.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
SERVIER ARGENTINA S.A	6582/16	AVENIDA CASTANARES 3222	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Nombre comercial: CARIVALAN 12,5/5

Nombre Genérico (IFA/s): IVABRADINA - CARVEDILOL

Concentración: 5 mg - 12,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

IVABRADINA 5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 5,39 mg - CARVEDILOL 12,5 mg
--

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 78,71 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 30 mg NÚCLEO 1
MALTODEXTRINA 20 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 40 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
GLICEROL 0,3024 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA (E464) 5,02656 mg CUBIERTA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,3024 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,96768 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 0,32096 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTERES CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 28, 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07FX06

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Beta bloqueantes, otras combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carivalan está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) con disfunción sistólica como tratamiento sustitutivo en pacientes con ritmo sinusal normal ya controlados con ivabradina y carvedilol administrados de manera concomitante con la misma dosis.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
SERVIER ARGENTINA S.A	6582/16	AVENIDA CASTAÑARES 3222	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Nombre comercial: CARIVALAN 12,5/7,5

Nombre Genérico (IFA/s): IVABRADINA - CARVEDILOL

Concentración: 7,5 mg - 12,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
IVABRADINA 7,5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 8,085 mg - CARVEDILOL 12,5 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

LACTOSA MONOHIDRATO 76,015 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 30 mg NÚCLEO 1
MALTODEXTRINA 20 mg NÚCLEO 1
ALMIDÓN DE MAÍZ PREGELATINIZADO 40 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg NÚCLEO 1
GLICEROL 0,3024 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA (E464) 5,02656 mg CUBIERTA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,3024 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,66797 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,29971 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 0,32096 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTERES CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 28, 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 24 MESES

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07FX06

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Beta bloqueantes, otras combinaciones.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carivalan está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) con disfunción sistólica como tratamiento sustitutivo en pacientes con ritmo sinusal normal ya controlados con ivabradina y carvedilol administrados de manera concomitante con la misma dosis.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo B69
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

SERVIER ARGENTINA S.A	6582/16	AVENIDA CASTANARES 3222	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA
-----------------------	---------	----------------------------	--	-----------

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Nombre comercial: CARIVALAN 25/5

Nombre Genérico (IFA/s): IVABRADINA - CARVEDIOL

Concentración: 5 mg - 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
IVABRADINA 5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 5,39 mg - CARVEDIOL 25 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 85,53 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (E460) 36 mg NÚCLEO 1
MALTODEXTRINA 24 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 48 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 14,4 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,48 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,2 mg NÚCLEO 1
GLICEROL 0,36288 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA (E464) 6,03187 mg CUBIERTA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,36288 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,16122 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 0,38515 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTERES CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 28, 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 24 MESES

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07FX06

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Beta bloqueantes, otras combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carivalan está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) con disfunción sistólica como tratamiento sustitutivo en pacientes con ritmo sinusal normal ya controlados con ivabradina y carvedilol administrados de manera concomitante con la misma dosis.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
SERVIER ARGENTINA S.A	6582/16	AVENIDA CASTAÑARES 3222	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Nombre comercial: CARIVALAN 25/7,5

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Nombre Genérico (IFA/s): IVABRADINA - CARVEDILOL

Concentración: 7,5 mg - 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
IVABRADINA 7,5 mg COMO IVABRADINA CLORHIDRATO 8,085 mg - CARVEDILOL 25 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 82,835 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 36 mg NÚCLEO 1
MALTODEXTRINA 24 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 48 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 14,4 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,48 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,2 mg NÚCLEO 1
GLICEROL 0,36288 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA (E464) 6,03187 mg CUBIERTA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,36288 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,80156 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,35965 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 6000 0,38515 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTERES CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 14, 28 Y 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 28, 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07FX06

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Beta bloqueantes, otras combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carivalan está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) con disfunción sistólica como tratamiento sustitutivo en pacientes con ritmo sinusal normal ya controlados con ivabradina y carvedilol administrados de manera concomitante con la misma dosis.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPUBLICA FRANCESA)

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	905 ROUTE DE SARAN	GIDY	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
SERVIER ARGENTINA S.A	6582/16	AVENIDA CASTANARES 3222	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de origen: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000339-19-7



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA