

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cardem 200 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de hidrocloreuro de celiprolol.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de color blanco, redondos, biconvexos, ranurados en una de sus caras.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión arterial de leve a moderada.
- Angina de pecho: angina estable crónica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

- Hipertensión arterial

La dosis inicial es de 200 mg una vez al día, pudiendo aumentarse, en caso de respuesta insuficiente, de 400 mg a 600 mg, una vez al día. Debe considerarse la adición de un diurético antes de incrementar la dosis a 600 mg. Cuando se inicia el tratamiento con otro fármaco adicional debe aumentar la vigilancia sobre la presión arterial.

- Angina de pecho

La dosis habitual es de 200-400 mg/día.

Población pediátrica:

No se recomienda su uso debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia de celiprolol en niños.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

Aunque la farmacocinética del celiprolol no es significativamente diferente en pacientes de edad avanzada, debe vigilarse estrechamente a este grupo de pacientes, debido a que las funciones renal y hepáticas pueden estar disminuidas.

Insuficiencia hepática:

Los datos disponibles son limitados en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal:

Celiprolol puede utilizarse en pacientes con la función renal reducida en grado leve a moderado.

Normalmente no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina superior a 40 ml/min.

En el caso de pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 15 - 40 ml por minuto, se debe vigilar la frecuencia cardíaca y revisar el tratamiento en caso de bradicardia (menos de 50-55 latidos/minuto en reposo).

No se recomienda el uso de Cardem 200 mg comprimidos recubiertos en pacientes con una aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min.

Forma de administración

Vía oral.

Cardem 200 mg comprimidos recubiertos debe administrarse en una sola toma, preferentemente por la mañana, antes del desayuno. Se recomienda tomar los comprimidos con un vaso de agua, media hora antes o dos horas después de la ingesta de los alimentos (ver sección 5.2.).

Retirada del tratamiento

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento, especialmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

La interrupción del tratamiento debe realizarse reduciendo la dosis de forma gradual, a lo largo de dos semanas, con el fin de evitar el riesgo de un empeoramiento de los síntomas anginosos (taquicardia, hipertensión y/o isquemia). Si fuese necesario, iniciar al mismo tiempo una terapia sustitutiva en para prevenir la exacerbación de la angina de pecho (Ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado.
- Bradicardia intensa (menor de 50 latidos/ minuto).
- Hipotensión (presión arterial sistólica menor de 100 mmHg).
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Shock cardiogénico.
- Feocromocitoma no tratado.
- Enfermedad del nódulo sinusal.
- Episodios agudos de asma.
- Acidosis metabólica.
- Alteraciones circulatorias periféricas graves.
- Etapa tardía de la enfermedad periférica arterial oclusiva y enfermedad de Raynaud.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

En pacientes con insuficiencia coronaria, no se debe interrumpir bruscamente el tratamiento: la retirada repentina de los agentes beta-bloqueantes en pacientes con isquemia cardíaca puede ocasionar la aparición de ataques anginosos con mayor frecuencia o severidad, o deterioro del estado cardíaco. Se deberá reducir la dosis gradualmente, es decir, en aproximadamente 1-2 semanas. Si fuese necesario, debe iniciarse al mismo tiempo una terapia sustitutiva para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. (Ver sección 4.2).

Precauciones

Insuficiencia cardíaca: en pacientes con insuficiencia cardíaca bien controlada, el celiprolol requiere una estricta vigilancia médica. En caso de que aparezcan síntomas de descompensación cardíaca, estos deben considerarse como una señal para interrumpir el tratamiento.

Bloqueo cardíaco de primer grado: celiprolol deberá administrarse con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Angina de Prinzmetal: los betabloqueantes pueden aumentar el número y la duración de los ataques anginosos en los pacientes con angina de Prinzmetal.

Trastornos circulatorios periféricos: debido a su actividad vasodilatadora, celiprolol deberá administrarse en pacientes con trastornos circulatorios periféricos (enfermedad de Raynaud o síndrome de claudicación intermitente). No obstante, se recomienda la vigilancia estrecha de estos pacientes.

En pacientes con psoriasis, solamente se administrará betabloqueantes después de una revisión exhaustiva ya que la psoriasis se puede agravar.

Asma y enfermedades broncoespásticas: debido a su bloqueo beta 1 selectivo y sus propiedades agonistas beta 2, el celiprolol puede usarse con precaución en pacientes asmáticos controlados, y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica compensada.

Se recomienda emplear la dosis terapéutica más baja (200 mg) y, en caso de precisar elevarla, se dividirá en varias tomas para evitar «picos» en la concentración plasmática.

Anestesia general: antes de la anestesia general se debe advertir al anestesista en caso de tratamiento con celiprolol. Si se decide retirar el celiprolol antes de la cirugía (recomendación general), deben pasar 48 horas entre la última dosis y la anestesia. En el caso de que se decida continuar el tratamiento con celiprolol, se debe prestar especial cuidado al usar agentes anestésicos que puedan deprimir la fibra del miocardio como el éter, ciclopropano, o el tricloroetileno. En el caso de cirugía de urgencia, los efectos de Cardem pueden ser reversibles por administración de dobutamina, isoprenalina o norepinefrina, administradas con precaución.

Deterioro de la función renal: ver sección 4.2.

Feocromocitoma tratado: No se debe administrar celiprolol hasta no haber establecido el alfa-bloqueo. Se debe vigilar estrechamente la presión arterial.

Diabetes mellitus: aunque el celiprolol no interfiere en el metabolismo de los carbohidratos, podría manifestarse la diabetes mellitus latente o un empeoramiento de la diabetes ya existente. Como cualquier otro betabloqueante, el celiprolol como otros betabloqueantes puede enmascarar los síntomas de la hipoglucemia. (Ver sección 4.5).

Las reacciones alérgicas observadas con celiprolol pueden aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas inducidas por otros fármacos.

Hipertiroidismo: los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas del hipertiroidismo (taquicardia, temblores, ansiedad, etc.).

Pruebas de control del dopaje: Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene celiprolol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Usos concomitantes no recomendados:

Bloqueantes de los canales de calcio no dihidropirídínicos (por ejemplo verapamilo y en menor grado diltiazem): los bloqueantes de los canales de calcio y el celiprolol, enlentecen la conducción auriculoventricular y deprimen la contractilidad miocárdica mediante diferentes mecanismos. Por lo tanto, se deben vigilar estrechamente los signos clínicos y el electrocardiograma durante el tratamiento con esta combinación en particular al inicio de la terapia.

Glucósidos digitálicos: La asociación con betabloqueantes puede aumentar el tiempo de conducción atrio-ventricular.

Fingolimod: No se recomienda el uso concomitante de fingolimod con betabloqueantes debido a que podría potenciar los efectos bradicárdicos. Cuando se considere necesaria la administración conjunta, se recomienda un control adecuado al inicio del tratamiento, es decir, al menos durante toda la noche.

Floctafenina: En caso de shock o hipotensión debida a floctafenina, los beta-bloqueantes hacen que los fármacos utilizados para compensar estos síntomas sean menos eficaces.

Inhibidores de monoaminoxidasa (excepto inhibidores de la MAO-B): no está recomendada la administración concomitante de betabloqueantes con inhibidores de monoaminoxidasa debido a la posible hipotensión.

Clonidina: Los betabloqueantes pueden exacerbar la hipertensión de rebote que puede seguir a la retirada de la clonidina. Si los dos medicamentos se administran conjuntamente, el receptor adrenérgico beta-bloqueante debería ser retirado varios días antes de la interrupción de la clonidina.

Las interacciones con inhibidores polipéptidos orgánicos que transportan anión (OATPs) Celiprolol es un sustrato de los transportadores de respuesta intestinales OATPs, especialmente OATP1A2 y OATP2B1. Los inhibidores OATPs pueden causar una disminución de la absorción del celiprolol. Se ha detectado que los jugos cítricos disminuyen la absorción de celiprolol en el tracto gastrointestinal debido a la inhibición de la actividad de transportador de respuesta OATP2B1, causando la disminución aproximadamente del 90 % en AUC y Cmax. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten tales bebidas.

Combinaciones que deben utilizarse con precaución:

Antiarrítmicos de Clase I (por ejemplo disopiramida, quinidina) y amiodarona: riesgo de alteraciones del ritmo y de la conducción auriculo-ventricular. Por tanto, se debe vigilar estrechamente la clínica y el electrocardiograma del paciente.

Insulina y antidiabéticos orales: el bloqueo beta-adrenérgico puede prevenir la aparición de los signos de hipoglucemia, como la taquicardia. En el caso de diabetes tratada con sulfonilureas, la eficacia del tratamiento puede verse aumentada y ser necesario un ajuste de dosis.

Amiodarona: celiprolol debe usarse con precaución cuando se administre concomitantemente con amiodarona.

Fármacos anestésicos: el tratamiento con celiprolol debe ser comunicado al anestésista antes de la anestesia general (ver sección 4.4). Celiprolol, como otros β -bloqueantes, atenúa la taquicardia refleja y aumenta el riesgo de hipotensión. En el caso de que no se suspenda el tratamiento con Cardem antes de la anestesia, se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos como ciclopropano, tricloroetileno o éter, con efectos depresores miocárdicos.

Interacciones con inhibidores/inductores de glicoproteína P: Celiprolol es un sustrato para el flujo de salida de la glicoproteína P (P-gp). El uso concomitante de medicamentos inhibidores de la P-gp (por ejemplo verapamil, eritromicina, claritromicina, ciclosporina, quinidina, ketokonazol e itraconazol) probablemente aumenta la concentración plasmática de celiprolol. La administración concomitante de celiprolol 100 mg y el inhibidor de la P-gp itraconazol 200 mg produce un aumento del 80 % del AUC del celiprolol. Se debe considerar una reducción de dosis de celiprolol cuando este es usado concomitantemente con inhibidores de la P-gp.

El uso concomitante con medicamentos que inducen P-gp (por ejemplo rifampicina y La Hierba de San Juan) podría causar una disminución en las concentraciones plasma de celiprolol. La administración concomitante de celiprolol 200 mg y rifampicina 600 mg durante 5 días consecutivos produce una reducción del 40% del AUC.

No se debe descartar un efecto más pronunciado, después de un tratamiento de más tiempo con rifampicina. Podría ser necesario un ajuste de dosis para celiprolol, cuando se inicia o se interrumpe el tratamiento con inductores de la P-gp.

Combinaciones a tener en cuenta:

Derivados de la dihidropiridina como nifedidino: puede aumentar el riesgo de hipotensión. También hay riesgo de fallo cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca latente o incontrolada. Se debe vigilar estrechamente la tensión arterial en caso de administración concomitante con celiprolol y derivados de la dihidropiridina, especialmente al inicio del tratamiento.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, tales como ibuprofeno o indometacina: pueden disminuir los efectos hipotensores de los beta-bloqueantes.

Medicamentos con efecto antihipertensivo (por ejemplo antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas): la administración concomitante puede potenciar el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes y el riesgo de hipotensión ortoestática.

Mefloquina: riesgo de bradicardia.

Agentes simpaticomiméticos pueden neutralizar el efecto de los beta-bloqueantes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o éstos son limitados (menos de 300 resultados de embarazo), relativos al uso de celiprolol en mujeres embarazadas.

La evaluación de los estudios en animales no ha indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Celiprolol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que no exista otra alternativa más segura.

Otros agentes beta-bloqueantes disminuyen la circulación placentaria que puede causar la muerte del feto y nacimiento prematuro. No se sabe el efecto de celiprolol sobre el flujo de sangre placentaria.

En los recién nacidos de madres en tratamiento, la actividad betabloqueante persiste durante varios días después del nacimiento: este efecto residual normalmente no tiene consecuencias clínicas. No obstante, existe la posibilidad de fallo cardíaco requiriendo la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos (ver también sección 4.9). No debe aumentarse el volumen plasmático ya que puede existir riesgo de edema agudo de pulmón. Además, se han notificado casos de bradicardia, distrés respiratorio e hipoglucemia. Por estas razones, se recomienda una estrecha vigilancia del neonato (frecuencia cardíaca, glucemia) en una unidad especializada durante los primeros 3 a 5 días de vida.

Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna humana. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de celiprolol en la leche materna.

No se han evaluado los riesgos de hipoglucemia y bradicardia en los lactantes. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos / lactantes.

Por ello, no se recomienda el uso de celiprolol durante el periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Especialmente al inicio del tratamiento, en determinadas personas, pueden aparecer síntomas de fatiga, mareo, temblor, dolor de cabeza, trastornos de la visión etc.; por tanto, debe advertirse a los pacientes que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducir automóviles, manejar maquinaria peligrosa, etc.) si dichos síntomas tienen lugar.

4.8. Reacciones adversas

La clasificación por frecuencias de los efectos adversos son los siguientes: 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).

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuencia no conocida: hipoglucemia e hiperglucemia. (Ver sección 4.4).
- Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: depresión.
Poco frecuentes: insomnio.
Frecuencia no conocida: disminución de la libido, alucinaciones, pesadillas.
- Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: temblor, parestesia, dolor de cabeza, astenia, somnolencia, mareo.
Frecuencia no conocida: Sincope.
- Trastornos oculares
Frecuencia no conocida: xeroftalmias, alteración de la visión.
- Trastornos cardiacos
Poco frecuentes: palpitaciones.
Frecuencia no conocida: bradicardia, fallo cardíaco y arritmias.
- Trastornos vasculares
Frecuentes: sofocos, empeoramiento de desórdenes periféricos vasculares como claudicación intermitente, o el fenómeno de Raynaud (mirar las secciones 4.3 y 4.4).
Poco frecuentes: hipotensión, frialdad periférica.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: disnea.
Frecuencia no conocida: broncoespasmo y neumonitis intersticial.
- Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: vómitos, náuseas, dolor abdominal alto y boca seca.
Frecuencia no conocida: diarrea.
- Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos
Frecuentes: hiperhidrosis, eritema, erupción y prurito.
Frecuencia no conocida: dermatitis psoriasiformes, empeoramiento de psoriasis.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco Frecuentes: espasmos musculares y artralgia.
Frecuencia no conocida: Lupus eritomatoso sistémico.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuente: Disfunción eréctil.
- Exploraciones complementarias
Frecuente: anticuerpos antinucleares.
Frecuencia no conocida: Aumento de las transaminasas hepáticas.

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas:

Con la sobredosis de los betabloqueantes, se ha observado bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y fallo cardíaco agudo.

Tratamiento:

Dado que no existe un antídoto específico para la sobredosificación con beta-bloqueantes, el tratamiento debería ser sintomático, aplicando medidas de soporte y sometiendo al paciente a estrecha vigilancia. La administración de carbón vegetal activo puede prevenir la absorción. La ventilación artificial puede ser necesaria. Si fuera necesario, el tratamiento debería incluir glucagon, atropina, e isoprenalina o dobutamina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: C07A: Bloqueadores beta-adrenérgicos solos, código ATC: C07A B08 (agentes beta-bloqueantes, selectivos).

Cardio-selectividad

Celiprolol es un betabloqueante cardioselectivo, cuya acción beta-bloqueante se debe al bloqueo competitivo selectivo a nivel de los receptores beta-1 adrenérgicos, lo que le confiere actividad cronotropa e inotropa negativa. Posee una suave acción simpaticomimética intrínseca (actividad beta-2 agonista) y produce un débil bloqueo de receptores con propiedades líticas alfa-2 menores, lo que le confiere una cierta acción vasodilatadora periférica. El efecto vasodilatador del celiprolol, probablemente se deba en parte a sus propiedades agonistas parciales a nivel de los receptores beta-2. Celiprolol carece de un efecto estabilizador de la membrana. Se debe a algún efecto cardiodepresor a las dosis utilizadas en la práctica clínica. No parece tener efectos broncoconstrictivos a dosis terapéuticas.

Efectos hemodinámicos

El celiprolol disminuye la resistencia vascular periférica total.
El flujo sanguíneo renal no varía con el uso de celiprolol.

Efectos metabólicos

Sobre los lípidos: el celiprolol no presenta efectos deletéreos sobre el perfil lipídico: tiende a reducir el colesterol, triglicéridos, niveles de LDL-C séricos, y aumentar los niveles de HDLC. Todos estos cambios parecen aumentarse con la duración del tratamiento.

Sobre los glúcidos: el celiprolol no modifica los niveles plasmáticos de insulina y glucosa en diabéticos insulino-dependientes e no insulino-dependientes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de la dosis oral es rápida y consistente pero incompleta (56% para 200 mg y 74% para 400 mg).

Se ha demostrado que la biodisponibilidad del celiprolol se ve afectada de forma muy marcada por los alimentos por lo que se debe evitar la administración del celiprolol con alimentos.

Tras la administración oral, la máxima concentración plasmática se alcanza entre las 2 y 3 horas.

Distribución

El volumen de distribución es de 4,5 l/kg.

El celiprolol es hidrofílico y no cruza la barrera hematoencefálica.

La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 25-30%.

Metabolismo o Biotransformación

Una dosis marcada con ¹⁴C se recuperó en 48 horas.

El efecto de primer paso en el hígado es insignificante.

El celiprolol se metaboliza hasta el mínimo (1-3%).

Eliminación

Después de 24 horas, se elimina el 95% de la dosis inalterada, 12-18% por excreción renal, y el resto en las heces.

Aunque la vida media de la eliminación plasmática es aproximadamente de 5-6 horas, los efectos farmacodinámicos están presentes durante al menos 24 horas después de la administración una vez al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: los diferentes parámetros, la concentración sérica máxima, la biodisponibilidad, la vida media de eliminación plasmática son comparables a los de las poblaciones más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal: la excreción urinaria del celiprolol en pacientes con insuficiencia renal disminuye en comparación con la excreción observada en la población sana (ver sección 4.4) En caso de insuficiencia renal moderada o severa se requiere vigilancia estrecha de la presión arterial y frecuencia cardíaca. (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática: la biodisponibilidad y vida media de eliminación no se modifican en el paciente cirrótico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos relevantes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol, celulosa microcristalina (Avicel pH 101), croscarmelosa A, estearato magnésico de origen vegetal, opadry blanco Y-1-7000 (hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol) y opadry claro YS-1-7006 (hipromelosa, polietilenglicol).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Cardem deberá almacenarse a temperatura ambiente, en lugar seco y protegido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cardem se presenta en forma de comprimidos de color blanco, redondos, biconvexos, ranurados en una de sus caras; en caja conteniendo 60 comprimidos con 200 mg de Celiprolol como clorhidrato.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi aventis S.A.
c/ Josep Pla, 2
08019 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57.522

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero de 1988 / Noviembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/ 2016