

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARVEDILOL PHARMAGENUS 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
CARVEDILOL PHARMAGENUS 6,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de CARVEDILOL PHARMAGENUS 25 mg comprimidos recubiertos con película contiene: carvedilol (DOE), 25 mg.  
Excipientes: 100 mg lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Cada comprimido de CARVEDILOL PHARMAGENUS 6,25 mg comprimidos recubiertos con película contiene: carvedilol (DOE), 6,25 mg.  
Excipientes: 25 mg lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos de CARVEDILOL PHARMAGENUS 6,25 mg y Pharmagenus 25 mg son ranurados.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial.  
Angina de pecho crónica estable.  
Tratamiento complementario de la insuficiencia cardiaca estable de moderada a grave.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Hipertensión esencial:

Puede utilizarse CARVEDILOL PHARMAGENUS para el tratamiento de la hipertensión solo o en combinación con otros antihipertensores, especialmente diuréticos de tipo tiazida. Se recomienda la dosificación una vez al día, sin embargo la dosis única máxima recomendada es de 25 mg y la dosis diaria máxima recomendada es de 50 mg.

##### Adultos:

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg una vez al día durante los dos primeros días. Después, se continúa el tratamiento a la dosis de 25 mg/día. Si fuese necesario, puede aumentarse adicionalmente la dosis de manera gradual a intervalos de dos semanas o con menos frecuencia.

##### Ancianos:

La dosis inicial recomendada en la hipertensión es de 12,5 mg una vez al día, lo que también puede ser suficiente para el tratamiento continuado. Sin embargo, si la respuesta terapéutica es inadecuada a esta

dosis, puede aumentarse adicionalmente la dosis de manera gradual a intervalos de dos semanas o con menos frecuencia.

### **Angina de pecho crónica estable**

#### *Adultos:*

La dosificación inicial recomendada es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días. Después, se continúa el tratamiento a la dosis de 25 mg dos veces al día. Si fuese necesario, puede aumentarse adicionalmente la dosis de manera gradual a intervalos de dos semanas o con menos frecuencia. La dosis diaria máxima recomendada es de 100 mg al día en dosis divididas (dos veces al día).

#### *Ancianos:*

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg dos veces al día durante dos días. Después, se continúa el tratamiento a la dosis de 25 mg dos veces al día, que es la dosis diaria máxima recomendada.

### **Insuficiencia cardiaca**

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca de moderada a grave además de la terapia básica convencional con diuréticos, inhibidores de la ECA, digitálicos y/o vasodilatadores. El paciente debe estar clínicamente estable (sin cambio en la clase de la NYHA, ni hospitalización debida a la insuficiencia cardiaca) y debe estabilizarse la terapia básica durante al menos 4 semanas antes del tratamiento. Adicionalmente, el paciente debe tener una fracción de eyección ventricular izquierda reducida y la frecuencia cardiaca debe ser > 50 lpm y la tensión arterial sistólica > 85 mm Hg (ver 4.3 "Contraindicaciones").

La dosis inicial es de 3,125 mg dos veces al día durante dos semanas. Si se tolera bien la dosis inicial, puede aumentarse la dosis de carvedilol con intervalos de dos semanas o con menos frecuencia, primero hasta 6,25 mg dos veces al día, luego hasta 12,5 mg dos veces al día y seguido por 25 mg dos veces al día. Se recomienda que se aumente la dosis hasta el mayor nivel tolerado por el paciente.

La dosis máxima recomendada es de 25 mg administrados dos veces al día en pacientes que pesan menos de 85 kg, y de 50 mg dos veces al día en pacientes que pesan más de 85 kg, siempre que la insuficiencia cardiaca no sea grave. *Debe realizarse un aumento de la dosis hasta 50 mg dos veces al día cuidadosamente con estrecha supervisión médica del paciente.*

Puede producirse un empeoramiento transitorio de los síntomas de la insuficiencia cardiaca al comienzo del tratamiento, o debido a un aumento de la dosis, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave y/o con un tratamiento con diuréticos a dosis alta. Normalmente esto no exige la interrupción del tratamiento, pero no debe aumentarse la dosis. Un médico/cardiólogo debe monitorizar al paciente tras el inicio del tratamiento o el aumento de la dosis de carvedilol. Antes de cada aumento de la dosis, debe realizarse una exploración para detectar posibles síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o síntomas de vasodilatación excesiva (por ejemplo, función renal, peso corporal, tensión arterial, frecuencia y ritmo cardiacos). El empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o la retención de líquidos se tratan aumentando la dosis de diuréticos, y no debe aumentarse la dosis de carvedilol hasta que se estabilice el paciente. Si aparece bradicardia o en caso de prolongación del tiempo de conducción AV, debe monitorizarse en primer lugar el nivel de digoxina. Ocasionalmente, puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir temporalmente el tratamiento por completo. Incluso en estos casos, puede continuarse satisfactoriamente con el ajuste de la dosis de carvedilol.

Si se ha retirado el tratamiento con carvedilol durante más de dos semanas, debe reiniciarse con 3,125 mg dos veces al día y aumentarse gradualmente según las recomendaciones anteriores.

#### *Insuficiencia renal.*

Debe determinarse la dosificación para cada paciente individualmente, pero de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos no hay evidencia de que sea necesario el ajuste de la dosis de carvedilol en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Disfunción hepática moderada.*

Puede requerirse el ajuste de la dosis.

*Niños y adolescentes.*

No hay experiencia con niños y adolescentes.

*Ancianos.*

Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de carvedilol y deben monitorizarse con mayor cuidado.

Como con otros beta-bloqueantes y especialmente en pacientes con enfermedad coronaria, la retirada de carvedilol debe realizarse gradualmente (ver 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

*Forma de administración.*

No es necesario tomar los comprimidos con las comidas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes con insuficiencia cardíaca tomen su medicación de carvedilol con alimentos para permitir que la absorción sea más lenta y que se reduzca el riesgo de hipotensión ortostática.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia cardíaca perteneciente a la clase IV de la NYHA de la clasificación de la insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento intravenoso con inotrópicos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción bronquial (ver 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
- Disfunción hepática clínicamente significativa.
- Asma bronquial
- Bloqueo AV, de segundo o tercer grado.
- Bradicardia grave (<50 lpm).
- Choque cardiogénico.
- Síndrome del seno enfermo (incluyendo bloqueos senoauriculares).
- Hipotensión grave (tensión arterial sistólica inferior a 85 mm Hg).
- Acidosis metabólica.
- Angina de Prinzmetal.
- Feocromocitoma sin tratar.
- Trastornos circulatorios arteriales periféricos graves.
- Tratamiento intravenoso concomitante con verapamilo o diltiazem (ver 4.5 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").
- Hipersensibilidad a carvedilol o a cualquiera de los excipientes.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Advertencias a considerar particularmente en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Carvedilol debe administrarse principalmente además de diuréticos, inhibidores de la ECA, digitálicos y/o vasodilatadores. Sólo debe iniciarse el tratamiento, si el paciente está estabilizado con el tratamiento básico convencional durante al menos 4 semanas. Los pacientes descompensados tienen que volver a compensarse. Los pacientes con insuficiencia cardíaca grave, hiponatremia e hipovolemia, los ancianos o los pacientes con baja tensión arterial basal deben monitorizarse durante aproximadamente 2 horas tras la primera dosis o tras el aumento de la dosis ya que puede producirse hipotensión. La hipotensión debida a una vasodilatación excesiva se trata inicialmente reduciendo la dosis de diuréticos. Si todavía persisten los síntomas, puede reducirse la dosis de cualquier inhibidor de la ECA. La dosis de carvedilol puede reducirse adicionalmente o interrumpirse temporalmente, si es necesario. No debe aumentarse de nuevo la dosis de

carvedilol antes de que estén bajo control los síntomas debidos al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o la vasodilatación.

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardiaca con tensión arterial baja (sistólica < 100 mm Hg), cardiopatía isquémica y aterosclerosis generalizada y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con insuficiencia cardiaca con estos factores de riesgo, debe monitorizarse la función renal durante el ajuste de la dosis de carvedilol. Si se produce un empeoramiento significativo de la función renal, debe reducirse la dosis de carvedilol o debe interrumpirse el tratamiento.

Durante la administración concomitante de carvedilol y digitálicos, ha de tenerse en cuenta que tanto los digitálicos como el carvedilol prolongan el tiempo de conducción auriculoventricular (ver 4.5 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

#### Otras advertencias con respecto a carvedilol y los beta-bloqueantes en general.

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que no usen medicación oral ni inhalada no deben usar carvedilol a menos que el beneficio compense los posibles riesgos de su uso. Si se administra carvedilol a estos pacientes, tienen que monitorizarse estrechamente cuando se inicia el tratamiento con carvedilol y durante el ajuste de la dosis. Debe reducirse la dosis de carvedilol si el paciente muestra signos de obstrucción bronquial durante el tratamiento.

*Carvedilol puede enmascarar los síntomas y signos de la hipoglucemia aguda. Ocasionalmente puede producirse una alteración del control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca en relación con el uso de carvedilol. Por tanto, se requiere una monitorización estrecha de los pacientes diabéticos que reciben carvedilol por medio de mediciones regulares de la glucemia y el ajuste del medicamento antidiabético según sea necesario (ver 4.5 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").*

Carvedilol puede enmascarar los síntomas y signos de tirotoxicosis.

Carvedilol puede producir bradicardia. Si hay una disminución en la frecuencia del pulso hasta menos de 55 latidos por minuto y se producen los síntomas asociados con la bradicardia, debe reducirse la dosis de carvedilol.

Cuando se usa carvedilol de manera concomitante con agentes bloqueantes de los canales de calcio tales como verapamilo y diltiazem o con otros antiarrítmicos, específicamente amiodarona, han de monitorizarse la tensión arterial y el ECG del paciente. Debe evitarse la coadministración intravenosa (ver 4.5 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Sólo debe administrarse cimetidina con precaución de manera concomitante ya que pueden aumentarse los efectos de carvedilol (ver 4.5 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Debe avisarse a las personas que llevan lentes de contacto de una posible reducción de la secreción de líquido lagrimal.

Debe tenerse cuidado al administrar carvedilol a pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad grave y a aquellos sometidos a tratamiento de desensibilización ya que los beta-bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad hacia los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. Deben tomarse precauciones cuando se prescriben beta-bloqueantes a pacientes con psoriasis puesto que puede agravarse las reacciones cutáneas.

Dado que carvedilol es un beta-bloqueante vasodilatador, es más probable el empeoramiento de la enfermedad vascular periférica que con los beta-bloqueantes convencionales. Sin embargo, hasta ahora hay poca experiencia clínica en este grupo de pacientes. También se aplica lo mismo a los pacientes con síndrome de Raynaud, ya que puede haber empeoramiento de los síntomas.

Deben monitorizarse estrechamente los pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos de debrisoquina, durante el inicio del tratamiento (ver 5.2 "Propiedades farmacocinéticas").

Puesto que hay una experiencia clínica limitada, carvedilol no debe administrarse en pacientes con hipertensión secundaria o lábil, ortostasis, cardiopatía inflamatoria aguda, obstrucción hemodinámica relevante de las válvulas cardiacas o del infundíbulo, enfermedad arterial periférica en fase terminal, tratamiento concomitante con antagonistas de los receptores  $\alpha_1$  o agonistas de los receptores  $\alpha_2$ .

Debido a su acción dromotrópica negativa, carvedilol debe administrarse con precaución a pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado.

Los beta-bloqueantes reducen el riesgo de arritmias con anestesia, sin embargo también puede aumentar el riesgo de hipotensión. Por tanto, debe tenerse mucho cuidado con el uso de ciertos fármacos anestésicos. Sin embargo, estudios más recientes sugieren un beneficio de los betabloqueantes en la prevención de la morbilidad cardiaca perioperatoria y la reducción de la incidencia de complicaciones cardiovasculares.

Como con otros beta-bloqueantes, carvedilol no debe interrumpirse bruscamente. Esto se aplica en particular a pacientes con cardiopatía isquémica. El tratamiento con carvedilol debe interrumpirse gradualmente en el plazo de dos semanas, por ejemplo reduciendo la dosis diaria hasta la mitad cada tres días. Si fuese necesario, debe iniciarse al mismo tiempo la terapia de sustitución para evitar el empeoramiento de la angina de pecho.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Antiarrítmicos.* Se han notificado casos aislados de alteración de la conducción, rara vez con deterioro hemodinámico, en pacientes que toman carvedilol y diltiazem, verapamilo y/o amiodarona (orales). Como con otros beta-bloqueantes, deben monitorizarse estrechamente el ECG y la tensión arterial cuando se coadministran bloqueantes de los canales de calcio del tipo de verapamilo y diltiazem ya que aumenta el riesgo de trastornos de la conducción AV o el riesgo de insuficiencia cardiaca (efecto sinérgico). Debe realizarse una monitorización estrecha en caso de coadministración de carvedilol, y o bien un antiarrítmico de clase I o bien amiodarona (oral). Se han notificado bradicardia, paro cardiaco y fibrilación ventricular poco después del inicio del tratamiento con beta-bloqueantes en pacientes que reciben amiodarona.

Existe un riesgo de insuficiencia cardiaca en caso de tratamiento intravenoso concomitante con antiarrítmicos de clase IA o IC.

El tratamiento concomitante con reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inhibidores de la monoaminoxidasa (con excepción de los inhibidores de la MAO-B) puede conducir a una disminución adicional de la frecuencia cardiaca. Se recomienda la monitorización de los signos vitales.

*Dihidropiridinas.* La administración de dihidropiridinas y carvedilol debe realizarse bajo estrecha supervisión, ya que se han notificado insuficiencia cardiaca e hipotensión grave.

*Nitratos.* Aumento de los efectos hipotensores.

*Glucósidos cardiacos.* Se ha observado un aumento de los niveles de digoxina en el estado estacionario en aproximadamente un 16% y de digitoxina en aproximadamente un 13% en pacientes hipertensos en relación con el uso concomitante de carvedilol y digoxina. Se recomienda monitorizar las concentraciones de digoxina en plasma al iniciar, interrumpir o ajustar el tratamiento con carvedilol.

*Otros fármacos antihipertensores.* Carvedilol puede potenciar los efectos de otros antihipertensores administrados de manera concomitante (por ejemplo, antagonistas de los receptores  $\alpha_1$ ) y fármacos con efectos adversos antihipertensores tales como barbitúricos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, agentes vasodilatadores y alcohol.

*Ciclosporina.* El nivel plasmático de ciclosporina aumenta cuando se coadministra carvedilol. Se recomienda que se monitoricen cuidadosamente las concentraciones de ciclosporina.

*Antidiabéticos incluyendo insulina.* Puede intensificarse el efecto hipoglucemiante de la insulina y los fármacos antidiabéticos orales. Pueden enmascarse los síntomas de hipoglucemia. En pacientes diabéticos, es necesaria la monitorización regular de la glucemia.

*Clonidina.* Cuando se interrumpe el tratamiento de combinación con carvedilol y clonidina, debe interrumpirse carvedilol varios días antes de disminuir gradualmente la dosis de clonidina.

*Anestésicos por inhalación.* Debe prestarse atención a las posibles interacciones hipotensoras e inotrópicas negativas de carvedilol y los anestésicos en asociación con la anestesia.

*AINE, estrógenos y corticosteroides.* Disminuye el efecto antihipertensor de carvedilol debido a la retención hidrosalina.

*Medicamentos que inducen o inhiben las enzimas del citocromo P450.* Los pacientes que reciben medicamentos que inducen (por ejemplo, rifampicina y barbitúricos) o inhiben (por ejemplo, cimetidina, ketoconazol, fluoxetina, haloperidol, verapamilo, eritromicina) las enzimas del citocromo P450 han de monitorizarse estrechamente durante el tratamiento concomitante con carvedilol, ya que las concentraciones séricas de carvedilol pueden reducirse por los inductores de enzimas y aumentarse por los inhibidores de las enzimas.

*Simpatomiméticos con efectos alfa-miméticos y beta-miméticos.* Riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.

*Ergotamina.* Aumento de la vasoconstricción.

*Agentes de bloqueo neuromuscular.* Aumento del bloqueo neuromuscular.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se recomienda el uso de carvedilol durante el embarazo y la lactancia.

Carvedilol no demostró ningún efecto teratogénico en estudios de reproducción en animales, pero existen pruebas clínicas insuficientes de su seguridad en mujeres embarazadas (ver 5.3 "Datos preclínicos de seguridad").

Los beta-bloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo que puede dar como resultado la muerte fetal intrauterina y partos prematuros y de bebés inmaduros. Además, pueden producirse reacciones adversas (especialmente hipoglucemia, bradicardia, depresión respiratoria e hipotermia) en el feto y en el recién nacido). Existe un aumento del riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares en el recién nacido en el periodo postnatal. Sólo debe usarse carvedilol para mujeres embarazadas, si el posible beneficio para la madre compensa el posible riesgo para el feto/recién nacido. El tratamiento debe pararse 2-3 días antes del



nacimiento esperado. Si esto no es posible, ha de monitorizarse el recién nacido durante los primeros 2-3 días de vida.

Carvedilol es lipófilo y según los resultados de los estudios con animales en periodo de lactancia, carvedilol y sus metabolitos se excretan en la leche materna y, por tanto, las madres que reciben carvedilol no deben dar de mamar.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Este medicamento tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos individuos pueden tener un estado de alerta reducido especialmente al inicio y con el ajuste del medicamento.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Se ha utilizado la siguiente terminología con el fin de clasificar la aparición de reacciones adversas.

Muy frecuentes ( $> 1/10$ )

Frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $> 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $> 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia desconocida (no puede establecerse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se producen principalmente al comienzo del tratamiento.

#### **Reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardiaca notificadas a partir de estudios clínicos.**

A continuación, se enumeran las reacciones adversas que se produjeron en pacientes con insuficiencia cardiaca en estudios clínicos y no observadas tan comúnmente en pacientes que recibieron placebo.

##### **Trastornos cardíacos**

*Frecuentes:* bradicardia, hipotensión ortostática, hipotensión, edema (incluyendo edema generalizado, periférico, dependiente y genital, edema de las piernas, hipervolemia y retención de líquidos).

*Poco frecuentes:* síncope (incluyendo presíncope), bloqueo AV y empeoramiento de insuficiencia cardiaca durante el ajuste de la dosis por incremento)

##### **Trastorno de la sangre y del sistema linfático**

*Raros:* trombocitopenia.

*Muy raros:* leucopenia.

##### **Trastornos del sistema nervioso**

*Muy frecuente:* mareos\*, cefalea\* (normalmente leve), astenia (incluyendo fatiga).

##### **Trastornos oculares**

*Frecuentes:* anomalías en la visión.

##### **Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* náuseas, diarrea y vómitos.

##### **Trastornos renales y urinarios**

*Raros:* insuficiencia renal aguda y anomalías en la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o alteración de la función renal (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

### **Trastornos del metabolismo y la nutrición**

*Frecuentes:* aumento de peso, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipoglucemia y empeoramiento del control de la glucemia (en pacientes con diabetes mellitus existente previamente) (ver sección 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

\* Se producen en particular al comienzo del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas no depende de la dosis, con la excepción de los mareos, alteraciones visuales, bradicardia y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

Puede disminuir la contractilidad cardiaca durante el ajuste de la dosis pero esto es raro.

### *Reacciones adversas en pacientes con hipertensión y angina notificadas a partir de estudios clínicos.*

El perfil de reacciones adversas en pacientes con hipertensión y angina es similar al observado en pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la frecuencia de reacciones adversas es inferior en los pacientes con hipertensión y angina.

### **Trastornos cardiacos**

*Frecuentes:* bradicardia\*, hipotensión ortostática\*

*Poco frecuentes:* síncope\*, alteraciones de la circulación periférica (extremidades frías, EVP (enfermedad vascular periférica), empeoramiento de claudicación intermitente y fenómeno de Raynaud). Bloqueo AV, angina de pecho (incluyendo dolor torácico), síntomas de insuficiencia cardiaca y edema periférico.

### **Trastorno de la sangre y del sistema linfático**

*Muy raros:* Aumento de ALAT, ASAT y gamma-GT, trombocitopenia, leucopenia

### **Trastornos del sistema nervioso**

*Frecuentes:* mareos\*, cefaleas\* y fatiga\*

*Poco frecuentes:* parestesia

### **Trastornos oculares**

*Frecuentes:* disminución del lagrimeo (en particular en pacientes que llevan lentes de contacto), irritación ocular

*Poco frecuentes:* alteración de la visión

### **Trastornos respiratorios**

*Frecuentes:* asma y disnea en pacientes propensos.

*Raros:* congestión nasal.

### **Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* náuseas, dolor abdominal, diarrea

*Poco frecuentes:* estreñimiento y vómitos.

*Raros:* sequedad de la boca

### **Trastornos renales y urinarios**

*Raros:* alteraciones de la micción

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Poco frecuentes:* reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, reacciones de tipo liquen plano y aumento de la sudoración). Pueden producirse lesiones cutáneas psoriásicas o pueden agravarse lesiones existentes.



### **Trastornos del tejido conjuntivo y musculoesquelético**

*Frecuentes:* dolor en las extremidades

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Casos aislados de reacciones alérgicas

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

*Poco frecuentes:* impotencia

### **Trastornos psiquiátricos**

*Poco frecuentes:* alteración del sueño, depresión, alucinaciones, confusión

*Muy raros:* psicosis

\* Que se producen particularmente al comienzo del tratamiento.

Los beta-bloqueantes no selectivos en particular también pueden dar como resultado diabetes mellitus latente que se hace manifiesta, diabetes manifiesta que se agrava y control glucémico que se altera. Son posibles alteraciones leves del equilibrio de glucosa, sin embargo no son frecuentes, tampoco durante el tratamiento con carvedilol.

La frecuencia de reacciones adversas no depende de la dosis, con la excepción de los mareos, la alteración visual, la bradicardia y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

## **4.9. Sobredosis**

*Síntomas.* La sobredosis puede producir hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico y paro cardíaco. También puede haber problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, disminución de la consciencia y convulsiones.

*Tratamiento.* Además de los procedimientos de tratamiento normales, deben monitorizarse los signos vitales y, si fuese necesario, corregirse en una unidad de cuidados intensivos. Pueden tomarse las siguientes medidas de apoyo:

Atropina: 0,5 - 2 mg por vía intravenosa (para el tratamiento de la bradicardia grave).

Glucagón: inicialmente 1 - 10 mg por vía intravenosa seguido, si fuese necesario, por una infusión lenta de 2 - 5 mg/hora (con el fin de mantener la función cardiovascular).

Simpaticomiméticos según su eficacia y el peso del paciente: dobutamina, isoprenalina o adrenalina.

Si la vasodilatación periférica es el síntoma predominante de la sobredosis, ha de administrársele al paciente noradrenalina o etilefrina. Debe monitorizarse de forma continua la circulación del paciente.

Si el paciente tiene bradicardia que no responde a la farmacoterapia, debe iniciarse la terapia con un marcapasos. Para el tratamiento de broncoespasmos, debe administrársele al paciente beta-simpaticomiméticos (como aerosol o por vía intravenosa, si el aerosol no proporciona un efecto adecuado) o teofilina por vía intravenosa. Si el paciente tiene convulsiones, puede administrarse diazepam como una inyección intravenosa lenta.

Carvedilol está altamente unido a proteínas. Por tanto, no puede eliminarse mediante diálisis.

**¡Importante!** En casos de sobredosis grave cuando el paciente está en estado de choque, debe continuarse el tratamiento de apoyo durante un periodo de tiempo suficientemente largo, puesto que es probable que la eliminación y la redistribución de carvedilol sean más lentos de lo normal. La duración del tratamiento con

antídotos depende de la gravedad de la sobredosis; debe continuarse el tratamiento de apoyo hasta que se estabilice el paciente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes alfa y beta-bloqueantes  
Código ATC: C07AG02

Carvedilol es un beta-bloqueante no selectivo vasodilatador, que reduce la resistencia vascular periférica mediante el bloqueo selectivo de los receptores alfa 1 y suprime el sistema reninaangiotensina mediante bloqueo beta no selectivo. Se reduce la actividad de la renina plasmática y es rara la retención de líquidos.

Carvedilol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). Como el propranolol, tiene propiedades de estabilización de membranas.

Carvedilol es un racemato de dos estereoisómeros. Se ha encontrado que ambos enantiómeros tienen actividad de bloqueo alfa-adrenérgico en modelos con animales. El bloqueo no selectivo de los receptores beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub>-adrenérgicos se atribuye principalmente al enantiómero S (-).

Se han demostrado las propiedades antioxidantes de carvedilol y sus metabolitos en estudios con animales *in vitro* e *in vivo* y en varios tipos de células humanas *in vitro*.

En pacientes hipertensos, una reducción de la tensión arterial no está asociada con un aumento concomitante en la resistencia periférica, como se observa con agentes beta-bloqueantes puros.

Disminuye ligeramente la frecuencia cardiaca. El volumen sistólico permanece inalterado. El flujo sanguíneo renal y la función renal siguen siendo normales, como también lo es el flujo sanguíneo periférico, por tanto, rara vez se observan las extremidades frías que se encuentran con frecuencia con los beta-bloqueantes. En pacientes hipertensos, carvedilol aumenta la concentración plasmática de norepinefrina.

En el tratamiento prolongado de pacientes con angina, se ha observado que carvedilol tiene un efecto antiisquémico y que alivia el dolor. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la pre y poscarga ventricular. En pacientes con disfunción ventricular izquierda insuficiencia cardiaca congestiva, carvedilol tiene un efecto favorable sobre la hemodinamia y las dimensiones y la fracción de eyección ventricular izquierda.

Carvedilol no tiene un efecto negativo sobre los electrolitos o el perfil lipídico en suero. La razón de HDL (lipoproteínas de alta densidad) y LDL (lipoproteínas de baja densidad) sigue siendo normal.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

*Descripción general.* La biodisponibilidad absoluta del carvedilol administrado por vía oral es de aproximadamente un 25%. Los niveles plasmáticos pico se alcanzan aproximadamente 1 hora tras la dosificación. Existe una correlación lineal entre la dosis y las concentraciones plasmáticas. En pacientes con hidroxilación lenta de debrisoquina, las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentaron hasta 2 - 3 veces en comparación con los metabolizadores rápidos de debrisoquina. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad aunque se retrasa el tiempo hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima.

Carvedilol es un compuesto sumamente lipófilo. Aproximadamente del 98% al 99% de carvedilol está unido a proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg. El efecto de primer paso tras la administración oral es de aproximadamente un 60 - 75%.

El promedio de la semivida de eliminación de carvedilol oscila desde 6 hasta 10 horas. El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 590 ml/min. La eliminación es principalmente biliar. La vía de excreción principal de carvedilol es por las heces. Una parte minoritaria se elimina a través de los riñones como metabolitos.

Se ha encontrado que carvedilol se metaboliza extensamente en diversos metabolitos, que se eliminan principalmente en la bilis. Carvedilol se metaboliza en el hígado principalmente mediante oxidación del anillo aromático y glucuronidación. La desmetilación e hidroxilación en el anillo fenólico produce tres metabolitos activos con actividad beta-bloqueante. En comparación con carvedilol, estos tres metabolitos activos tienen un débil efecto vasodilatador.

Basándose en estudios preclínicos, el metabolito de 4'-hidroxifenol tiene una actividad betabloqueante 13 veces más potente que la de carvedilol. Sin embargo, las concentraciones de metabolitos en seres humanos son aproximadamente 10 veces menores que las de carvedilol.

Dos de los metabolitos de hidroxycarbazol de carvedilol son antioxidantes sumamente potentes, con una potencia de 30 - 80 veces en comparación con carvedilol.

*Propiedades en el paciente.* La farmacocinética de carvedilol se ve afectada por la edad; los niveles plasmáticos de carvedilol son aproximadamente un 50% superiores en los ancianos en comparación con sujetos jóvenes. En un estudio en pacientes con cirrosis hepática, la biodisponibilidad de carvedilol fue cuatro veces superior y el nivel plasmático pico cinco veces superior y el volumen de distribución tres veces superior que en los sujetos sanos. En algunos de los 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 en las concentraciones plasmáticas de carvedilol de aproximadamente un 40 - 55% en comparación con los pacientes con función renal normal. Sin embargo, hubo una gran variación en los resultados.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carvedilol no fue teratogénico en ratas y conejos. Se produjeron efectos tóxicos en embriones / fetos en conejos a niveles de dosis no tóxicos para las madres.

Pruebas convencionales *in vitro* e *in vivo* no mostraron ningún potencial mutagénico o carcinogénico relevante de carvedilol.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Excipientes del núcleo:  
celulosa microcristalina,  
lactosa monohidrato,  
povidona,  
crospovidona,  
sílice coloidal anhidra  
estearato de magnesio

Excipientes del recubrimiento:

Opadry II White YS-22-18040: dióxido de titanio (E-171), povidona, hipromelosa, citrato de trietilo, macrogol 8000

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

CARVEDILOL PHARMAGENUS 25 mg y CARVEDILOL PHARMAGENUS 6,25 mg contienen 28 comprimidos recubiertos con película en blisters de PVC/Al.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No se precisan instrucciones especiales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aristo Pharma Iberia, S.L.  
C/Solana, 26  
28850 Torrejón de Ardoz, Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CARVEDILOL PHARMAGENUS 25 mg comprimidos, N° Registro: 65.873  
CARVEDILOL PHARMAGENUS 6,25 mg comprimidos, N° Registro: 65.874

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

Febrero 2004

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**