FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carvedilol Sandoz 6,25 mg comprimidos EFG
Carvedilol Sandoz 25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 6,25 mg de carvedilol.
Cada comprimido contiene 25 mg de carvedilol.

Excipientes con efecto conocido
Carvedilol Sandoz 6,25 mg: cada comprimido contiene 61,8 mg de lactosa monohidrato.
Carvedilol Sandoz 25 mg: cada comprimido contiene 111,5 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.
Carvedilol Sandoz 6,25 mg: comprimidos de color amarillo, redondos, convexos, ranurados por las dos caras, con la marca C2 en una de las caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Carvedilol Sandoz 25 mg: comprimidos de color blanco, redondos, convexos, ranurados por las dos caras, con la marca C4 en una de las caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Carvedilol se usa en adultos.

- **Hipertensión esencial.**
  Carvedilol está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial. Se puede utilizar solo o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos, especialmente diuréticos del tipo de las tiazidas.

- **Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica.**
  Carvedilol es eficaz en diversas enfermedades asociadas con el síndrome de la cardiopatía isquémica: angina crónica estable, isquemia miocárdica silente, angina inestable y disfunción isquémica del ventrículo izquierdo.

- **Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática.**
  Carvedilol está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), de moderada a grave**,** de origen isquémico o no isquémico en pacientes sometidos a tratamiento estándar con diuréticos, inhibidores de la ECA, digoxina y/o vasodilatadores. En los ensayos clínicos efectuados, se ha observado una mejoría de la función ventricular, de la capacidad funcional, una disminución de la mortalidad y de la morbilidad y de la progresión de la enfermedad.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Forma de Administración:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hipertensión esencial

Se recomienda una dosis única diaria.

Adultos
La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5 mg una vez al día durante los dos primeros días. A continuación, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día. Si fuera necesario, la dosis se puede incrementar posteriormente a intervalos de al menos dos semanas hasta llegar a la dosis máxima recomendada de 50 mg/dia administrada en una o dos tomas.
No se debe exceder una dosis máxima de 50 mg/dia.

Edad avanzada
La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5 mg una vez al día, lo cual ha proporcionado un control satisfactorio en algunos pacientes. Si la respuesta no fuese la adecuada, la dosis puede ser ajustada a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada.

Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica

Adultos
La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días. A continuación, la dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día. Si fuera necesario, la dosis se puede aumentar posteriormente a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).

Edad avanzada
La dosis máxima recomendada para pacientes de edad avanzada es de 50 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática

La dosis de mantenimiento debe ser determinada individualmente y el paciente debe ser vigilado muy de cerca por el medico durante el periodo de ajuste a dosis mas elevadas. A continuación, se debe llevar a cabo un tratamiento a largo plazo con la dosis más alta tolerada.

Antes de iniciar el tratamiento con carvedilol, la posología de digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA (en caso de que se haya recurrido a ellos) se debe estabilizar previamente.

Adultos y edad avanzada
El tratamiento se debe iniciar con dosis bajas y se aumentará de forma escalonada. La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 3,125 mg dos veces al día durante 2 semanas. Si ésta dosis se tolera bien, se puede aumentar, en intervalos no inferiores a dos semanas, dando inicialmente 6,25 mg dos veces al día, siguiendo con 12,5 mg dos veces al día para alcanzar posteriormente una dosis de 25 mg dos veces al día. La dosis se debe aumentar hasta el máximo nivel tolerado por el paciente.

En pacientes con un peso corporal inferior a 85 kg, la dosis máxima recomendada es de 25 mg dos veces al día, siendo de 50 mg dos veces al día en pacientes con un peso corporal mayor de 85 kg.

Antes de cada aumento de dosis, el médico debe examinar al paciente, evaluando la aparición de síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o de la vasodilatación. Un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca o la existencia de una retención de líquidos deben ser tratados con mayores dosis de diuréticos, aunque ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir temporalmente el tratamiento (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si el tratamiento con carvedilol fuera interrumpido durante más de una semana, el tratamiento se debe reiniciar con 3,125 mg dos veces al día, aumentando la dosis según las pautas posológicas antes mencionadas.

Inicialmente, los síntomas de vasodilatación se pueden corregir mediante una reducción en la dosis de diuréticos. Si los síntomas persisten, se puede recurrir a una reducción del inhibidor de la ECA (si es que se está usando), seguida de una reducción de la dosis de carvedilol si fuera necesario. En estas circunstancias, la dosis de carvedilol no se debe incrementar hasta que no se haya conseguido estabilizar los síntomas de un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o derivados de la vasodilatación.

Insuficiencia renal
Se debe determinar la dosificación para cada paciente individualmente, pero de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos disponibles y los ensayos clínicos publicados, no hay evidencia de que sea necesario el ajuste de la dosis de carvedilol en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). No obstante, se recomienda una monitorización de la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y presión arterial baja (PA sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
Carvedilol está contraindicado en pacientes con disfunción hepática clínicamente manifiesta (ver sección 4.3 y 5.2).

Edad avanzada
Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los efectos de carvedilol y se deben vigilar más cuidadosamente.

Como ocurre con otros β-bloqueantes y especialmente en pacientes coronarios, la supresión de carvedilol se debe realizar gradualmente (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de carvedilol en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.2).

Forma de administración

Los comprimidos se ingieren con una cantidad suficiente de líquido. No es necesario tomar la dosis con las comidas, aunque en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, carvedilol se debe tomar con los alimentos para reducir la velocidad de absorción y la incidencia de efectos ortostáticos.

Duración del tratamiento

El tratamiento con carvedilol es un tratamiento a largo plazo. Al igual que ocurre con otros agentes con actividad β-bloqueante, el tratamiento con carvedilol no se debe interrumpir bruscamente, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la retirada se debe realizar de forma gradual (1 o 2 semanas).

4.3. Contraindicaciones

Carvedilol no se debe administrar a pacientes con:
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- insuficiencia cardiaca descompensada de la clase IV según la New York Heart Association (NYHA) que precise uso de inotrópicos intravenosos,
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico en pacientes que estén recibiendo tratamiento oral o inhalado (ver sección 4.4),

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- disfunción hepática clínicamente manifiesta.

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol no se debe administrar a pacientes con:

- asma bronquial,
- bloqueo auriculoventricular (A-V) de segundo y tercer grado, (a menos que se haya implantado un marcapasos permanente),
- bradicardia grave (< 50 latidos por minuto),
- shock cardiogénico,
- enfermedad sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular),
- hipotensión grave (presión sistólica <85 mmHg).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia cardiaca congestiva crónica
En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, la insuficiencia cardiaca o la retención de líquidos puede empeorar durante el aumento de la dosis de carvedilol a una posología más elevada. Si se observan estos síntomas, se debe incrementar la administración de diuréticos y la dosis de carvedilol no se debe aumentar hasta que no se consiga una estabilización. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir el tratamiento temporalmente. Estos episodios no excluyen que, posteriormente se consiga ajustar la dosis con éxito. En pacientes con insuficiencia cardiaca controlada con digitálicos, diuréticos y/o un inhibidor de la ECA, carvedilol se debe emplear con precaución puesto que tanto los digitálicos como el carvedilol enlentecen la conducción AV (ver sección 4.5)

Dado que, hasta el momento, existen pocos datos en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clase IV de la NYHA, en caso de ser necesario tratar a este grupo de pacientes con carvedilol se debe hacer con especial precaución. Se recomienda seguir las instrucciones indicadas en este apartado.

Función renal en insuficiencia cardiaca congestiva
Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y presión arterial baja (PA sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva con estos factores de riesgo, se debe controlar la función renal mientras se aumenta la dosis de carvedilol, suspendiéndo la administración del medicamento o reduciendo la dosis si se produce un empeoramiento de la función renal.

Insuficiencia ventricular izquierda tras infarto de miocardio agudo
En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda tras un infarto agudo de miocardio, antes de comenzar el tratamiento con carvedilol, el paciente debe estar clínicamente estable y debe haber recibido un inhibidor de la ECA como mínimo 48 horas antes, y la dosis de IECA debe ser estable al menos las 24 horas anteriores.

Bradicardia
Carvedilol puede inducir una bradicardia. Si la frecuencia de las pulsaciones cae por debajo de 55 latidos/min., es necesario reducir la dosis de carvedilol.

Angina vasoespástica Prinzmetal
Los medicamentos con actividad betabloqueante no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina vasoespástica de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfabloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. Se debe tener precaución al administrar carvedilol a pacientes con sospecha de angina vasoespástica de Prinzmetal.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Carvedilol solo se debe usar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente broncoespástico y que no reciban tratamiento farmacológico oral o por inhalación en caso de que el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

beneficio potencial supere el riesgo potencial. En pacientes con tendencia al broncoespasmo, se puede producir distress debido al posible aumento en las resistencias al paso del aire. Durante el comienzo del tratamiento así como en la fase de ajuste posológico de carvedilol, los pacientes deben estar sometidos a estrecha vigilancia, se debe reducir la dosis de carvedilol al observar la más leve evidencia de broncoespasmo durante el tratamiento.

Diabetes
Se debe proceder con precaución al administrar carvedilol a pacientes con diabetes mellitus, puesto que el medicamento puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre o puede enmascarar o atenuar los primeros indicios y síntomas de una hipoglucemia aguda. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia cuando se inicia el tratamiento con carvedilol o se aumenta la dosis, se debe efectuar el correspondiente ajuste del tratamiento hipoglucemiante (ver sección 4.5).

Los beta-bloqueantes pueden incrementar la resistencia a la insulina y enmascarar los síntomas de una hipoglucemia. Sin embargo, numerosos estudios han establecido que la acción vasodilatadora de los beta-bloqueantes, como el carvedilol, se asocia con efectos beneficiosos en el perfil lipídico y glucémico.

Carvedilol ha demostrado unas modestas propiedades insulino-sensibilizantes y puede aliviar algunas manifestaciones del síndrome metabólico.

Vasculopatía periférica y fenómeno de Raynaud
Carvedilol se debe usar con precaución en pacientes con una vasculopatía periférica (p. ej., Enfermedad de Raynaud) dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial.

Tirotoxicosis
Carvedilol, al igual que otros medicamentos con propiedades beta-bloqueantes, puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis.

Feocromocitoma
En pacientes con feocromocitoma, se debe comenzar a administrar un fármaco alfabloqueante antes de utilizar cualquier medicamento betabloqueante. Aunque carvedilol presenta actividades farmacológicas alfa y betabloqueantes, no hay experiencia sobre su uso en esta enfermedad. Por tanto, será necesario tener precaución al administrar carvedilol a pacientes en los que se sospecha la presencia de un feocromocitoma.

Hipersensibilidad
Carvedilol se debe administrar con precaución a pacientes con un historial de graves reacciones de hipersensibilidad así como a pacientes sometidos a un tratamiento de desensibilización puesto que los beta-bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad.

Riesgo de reacción anafiláctica
Mientras toman beta-bloqueantes, los pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica grave a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida, ya sea accidental, diagnóstica o terapéutica. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizadas para tratar la reacción alérgica.

Reacciones cutáneas adversas graves
Durante el tratamiento con carvedilol se han notificado casos muy poco frecuentes de reacciones cutáneas adversas graves como necrolisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.8). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con carvedilol en pacientes que experimenten reacciones cutáneas adversas graves que puedan atribuirse al carvedilol.

Psoriasis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes que presenten un historial de psoriasis asociado a una terapia con beta-bloqueantes solo deben tomar carvedilol después de sopesar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Interacciones con otros medicamentos
Existe un gran número de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos (p. ej.: digoxina, ciclosporina, rifampicina, anestésicos, fármacos antiarrítmicos) (ver sección 4.5)

Lentes de contacto
Las personas que utilicen lentes de contacto deben ser advertidos de que se puede disminuir la secreción lacrimal.

Síndrome de retirada
Al igual que ocurre con otros medicamentos con actividad beta-bloqueante, el tratamiento con carvedilol no se debe interrumpir de forma súbita, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la retirada se debe realizar de forma gradual (1 o 2 semanas).

Uso en deportistas
Este medicamento contiene carvedilol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Población pediátrica
No se recomienda el uso de carvedilol en niños y adolescentes menores de 18 años puesto que no se dispone de datos de seguridad insuficientes.

Edad avanzada
Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los efectos de carvedilol y se deben vigilar más cuidadosamente (ver sección 4.2).
Al igual que con otros β-bloqueantes y especialmente en pacientes coronarios, se debe suspender gradualmente el tratamiento con carvedilol.

Insuficiencia renal
El suministro de sangre autorregulador renal se mantiene y la filtración glomerular permanece sin cambios durante el tratamiento crónico con carvedilol. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, no se justifican cambios en las recomendaciones posológicas de carvedilol (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
Carvedilol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente manifiesta (ver sección 4.3). Un estudio farmacocinético en pacientes cirróticos ha demostrado que la exposición (AUC) al carvedilol aumentó 6,8 veces en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con voluntarios sanos.

Carvedilol Sandoz contiene lactosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Efectos de carvedilol en la farmacocinética de otros medicamentos
Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol puede potenciar el efecto de otros medicamentos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (p.ej., antagonistas de los receptores alfa1) u ocasionen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Carvedilol es tanto un substrato como un inhibidor de la glicoproteína P, por lo que la biodisponibilidad de medicamentos transportados por la glicoproteína P podría ser incrementada por la administración concomitante de carvedilol. Además, la biodisponibilidad de carvedilol puede ser modificada por inductores o inhibidores de la glicoproteína P.

Digoxina
En algunos estudios se ha demostrado un aumento en la exposición de digoxina de hasta el 20% en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia cardiaca. Se ha observado un efecto significativamente más prolongado en pacientes masculinos que en pacientes femeninas. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento de los niveles de digoxina cuando se inicia, se modifica la dosis o se interrumpe el tratamiento con carvedilol (ver sección 4.4). Carvedilol no tiene efecto en la administración intravenosa de digoxina.

Ciclosporina y tacrolimus
En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral experimentaron un incremento de la concentración plasmática de ciclosporina tras la iniciación del tratamiento con carvedilol. Parece ser que carvedilol incrementa la exposición de ciclosporina oral en un 10-20%. Para intentar mantener la concentración plasmática de ciclosporina dentro de los niveles terapéuticos, fue necesario reducir un 10-20% la dosis de ciclosporina en estos pacientes. Se desconoce el mecanismo de interacción pero la inhibición de la glicoproteína P intestinal por el carvedilol puede estar involucrada. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de dosis, se recomienda monitorizar los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con carvedilol y ajustar la dosis de ciclosporina adecuadamente. No es esperable una interacción entre la administración de ciclosporina vía intravenosa y el tratamiento concomitante con carvedilol.
Además, existe evidencia de que CYP3A4 está involucrado en el metabolismo de carvedilol. Como tacrolimus es un sustrato de la Glucoproteina-P y CYP3A4, su farmacocinética también se puede ver afectada por carvedilol a través de estos mecanismos de interacción.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de carvedilol
Inhibidores e inductores del CYP2D6 y el CYP2C9 pueden modificar estereoselectivamente el metabolismo sistémico y/o pre sistémico del carvedilol, provocando un incremento o disminución de las concentraciones plasmáticas del R y S-carvedilol (ver sección 5.2)

Verapamilo, diltiazem amiodarona u otros antiarrítmicos
Un estudio *in vitro* con microsomas hepáticos humanos ha demostrado que la amiodarona y desetilamiodarona inhibieron la oxidación de R y S-carvedilol. La concentración mínima de R y S-carvedilol aumentó significativamente 2,2 veces en pacientes con insuficiencia cardiaca que recibieron carvedilol y amiodarona concomitantemente en comparación con pacientes que recibieron carvedilol en monoterapia. El efecto en S-carvedilol se atribuyó a la desetilamiodarona, un metabolito de la amiodarona, que es un fuerte inhibidor del CYP2C9. Se aconseja un seguimiento de la actividad beta-bloqueante en pacientes tratados con la combinación de carvedilol y amiodarona.

Fluoxetina y paroxetina
Inhibidores del CYP2D6, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fluoxetina y paroxetina, o los antiarrítmicos quinidina o propafenona, pueden incrementar los niveles de carvedilol. En un estudio aleatorizado, cruzado, en 10 pacientes con insuficiencia cardiaca, la administración concomitante de fluoxetina inhibió estereoselectivamente el metabolismo del carvedilol, resultando en un incremento del 77% de media en el AUC del *R*(+)-carvedilol, y un incremento no estadísticamente significativo del 35% de media en el AUC del *S*(-)-carvedilol en comparación con el grupo placebo. Este aumento no provocó un aumento de los efectos adversos, presión sanguínea o ritmo cardiaco. Se ha estudiado el efecto de una dosis única de paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6) en la farmacocinética de carvedilol en 12 voluntarios sanos tras una administración oral única. A pesar del incremento significativo en la exposición a Ry S-carvedilol, no se observaron efectos clínicos en estos voluntarios sanos.

Rifampicina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un estudio en 12 voluntarios sanos, la exposición a carvedilol disminuyó alrededor de un 60% durante la administración concomitante con rifampicina y consecuentemente se observó un descenso del efecto de carvedilol en la presión sanguínea sistólica. Se desconoce el mecanismo de interacción pero puede ser debido a la inducción por la rifampicina de la glicoproteína P intestinal. Se recomienda un estrecho seguimiento de la actividad beta-bloqueante en los pacientes que reciben una administración concomitante de carvedilol y rifampicina.

Alcohol
El consumo concomitante de alcohol puede influir en la acción antihipertensiva de carvedilol y provocar diferentes reacciones adversas. Se demostró que la ingesta de alcohol tiene efectos hipotensores agudos que posiblemente aumentan la reducción de la presión arterial causada por carvedilol. Como carvedilol es poco soluble en agua pero soluble en etanol, la presencia de alcohol podría afectar la velocidad y/o el grado de absorción intestinal de carvedilol aumentando su solubilidad. Además, se demostró que carvedilol es en parte metabolizado por CYP2E1, una enzima de la que se sabe que es inducida e inhibida por el alcohol.

Zumo de pomelo
Se demostró que el consumo de una dosis única de 300 ml de zumo de pomelo aumentaba 1,2 veces el AUC de carvedilol en comparación con el agua. Si bien la relevancia clínica de esta observación no está clara, es aconsejable que los pacientes eviten la ingesta concomitante de zumo de pomelo al menos hasta que se establezca una relación dosis-respuesta estable.

Interacciones farmacodinámicas

Insulina y antidiabéticos orales
Se pueden ver potenciados los efectos de la insulina o de los hipoglucemiantes orales. Los signos y los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Por lo tanto se recomienda un control regular de la glucemia (ver sección 4.4).

Depresores de Catecolaminas
En pacientes que toman concomitantemente medicamentos con propiedades beta-bloqueantes y fármacos depresores de catecolaminas (p.e. reserpina, y los inhibidores de la monoaminooxidasa IMAO) se han observado signos de hipotensión y/o bradicardia severa.

Digoxina
El uso combinado de beta-bloqueantes y digoxina puede dar lugar a la prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular (AV) (ver sección 4.4).

Bloqueantes de canales de calcio no dihidropiridínicos: amiodarona u otros antiarrítmicos
En combinación con carvedilol, se puede aumentar el riesgo de alteraciones en la conducción auriculoventricular. Al administrar carvedilol y diltiazem conjuntamente por vía oral, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (siendo raras las veces en las que estuvo comprometida la hemodinámica). Por lo tanto, y tal como ocurre con otros medicamentos que presentan una actividad beta-bloqueante, es importante someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial al administrarle conjuntamente antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos. Estos medicamentos no se deben administrar conjuntamente por vía intravenosa.

Clonidina
La administración concomitante de clonidina con medicamentos con propiedades β-bloqueantes, puede aumentar la presión sanguínea y disminuir el ritmo cardiaco.
Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con carvedilol y clonidina, el primero en ser retirado debería ser carvedilol con varios días de antelación antes de proceder a una disminución paulatina de la dosis de clonidina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Antihipertensivos
Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol puede potenciar el efecto de otros medicamentos administrados concomitantemente con acción antihipertensiva (p. ej., antagonistas del receptor α_1)o que produzcan hipotensión como efecto adverso.

Anestésicos
Debido a la sinergia de efectos inotrópicos negativos y efectos hipotensores entre carvedilol y anestésicos, es necesario la monitorización de los signos vitales durante la anestesia (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
El uso conjunto de AINEs y bloqueantes β adrenérgicos puede producir un incremento en la presión sanguínea y un empeoramiento en el control de la presión sanguínea.

Broncodilatadores beta-agonistas
Los β-bloqueantes no cardioselectivos pueden impedir el efecto broncodilatador de los broncodilatadores β-agonistas. Se recomienda una minuciosa monitorización en estos pacientes (ver sección 4.4).

Alimentos
La administración conjunta de carvedilol con alimentos retrasa su absorción oral aunque no modifica la cantidad total absorbida. Este retraso en la absorción puede disminuir el riesgo de hipotensión ortostática.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, se pueden producir efectos adversos en el feto y neonato (especialmente hipoglucemia y bradicardia). En el período postnatal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que carvedilol tenga efectos teratogénicos (ver sección 5.3).

No hay una experiencia clínica adecuada con carvedilol en mujeres embarazadas.
Carvedilol se no debe emplear durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados compensen ampliamente los riesgos potenciales

Lactancia
Al igual que ocurre con otros medicamentos con actividad beta-bloqueante, estudios llevados a cabo en ratas en período de amamantar a sus crías demostraron que carvedilol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna de rata. No se ha establecido la excreción de carvedilol en leche humana. Sin embargo, como en la mayoría de beta-bloqueantes, en particular los componentes lipofílicos, pasarán a la leche materna humana aunque en una cantidad variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de carvedilol.

Fertilidad
Los estudios en animales han demostrado una alteración de la fertilidad femenina tras el tratamiento con carvedilol (ver sección 5.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos para conducir y utilizar máquinas.
Diferentes reacciones individuales (p.ej., mareos, cansancio) pueden dificultar la capacidad de concentración (p.ej., la capacidad del paciente para conducir o para manipular máquinas). Esto sucede especialmente al inicio del tratamiento y durante el ajuste de dosis y cuando se toma conjuntamente con alcohol..

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se describe utilizando la convención MeDRA:

Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación, en la Tabla 1, se relacionan los efectos adversos observados con carvedilol en ensayos clínicos pivotales en las distintas indicaciones. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas de medicamentos en ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversas**	**Frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente
	Trombocitopenia	Rara
	Leucopenia	Muy rara
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca	Muy frecuente
	Bradicardia	Frecuente
	Hipervolemia (sobrecarga de fluidos)	Frecuente
	Bloqueo auriculoventricular	Poco frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos oculares	Alteraciones de la visión	Frecuente
	Disminución de lagrimeo (ojo seco)	Frecuente
	Irritación ocular	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (fatiga)	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST)	Muy rara

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	y gamma-glutamiltransferasa (GGT)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Frecuente
	Bronquitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Incremento de peso	Frecuente
	Hipercolesterolemia	Frecuente
	Empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefaleas	Muy frecuente
	Síncope, presíncope	Frecuente
	Parestesia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuente
	Trastornos del sueño	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa enfermedad renal subyacente	Frecuente
	Trastornos de la micción	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente
	Asma en pacientes predispuestos	Frecuente
	Congestión nasal	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (p.ej., exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, reacciones psoriásicas y lesiones cutáneas tipo liquen plano),	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión,	Muy frecuente
	Hipotensión postural,	Frecuente
	Trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud)	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La frecuencia de las reacciones adversas no es dosis dependiente, a excepción de mareos, alteraciones en la visión y bradicardia. Mareos, síncope, dolor de cabeza y astenia normalmente son leves y es más probable que ocurran al principio del tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, durante el ajuste de dosis de carvedilol puede ocurrir un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y de la retención de líquidos (ver sección 4.4).

La insuficiencia cardiaca fue una reacción adversa notificada muy frecuentemente tanto en los pacientes tratados con placebo (14,5%) como en los pacientes tratados con carvedilol (15,4%), en pacientes con disfunción ventricular izquierda seguida de infarto agudo de miocardio.

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con presión arterial baja, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o enfermedad renal subyacente (ver sección 4.4).

Experiencia post-comercialización
Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-comercialización de carvedilol. Debido a que estas reacciones se han notificado a partir de una población de tamaño no conocido , no siempre es posible estimar la frecuencia de manera fiable y/o establecer una relación causal a la exposición al medicamento.

Trastornos cardíacos
Parada sinusal en pacientes predispuestos (p.ej., pacientes de edad avanzada o pacientes con bradicardia preexistente, disfunción del nódulo sinusal o bloqueo auriculoventricular).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Debido a las propiedades betabloqueantes, también es posible que se manifieste una diabetes mellitus latente (<1%), que se agrave una diabetes existente y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre.

Trastornos psiquiátricos
Alucinaciones, pesadillas, confusión,
psicosis.

Trastornos renales y urinarios
Se han notificado casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres, que se resuelven interrumpiendo el tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Alopecia
Reacciones cutáneas graves (p. ej., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) (ver sección 4.4).
Hiperhidrosis.

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 de sobredosis:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En caso de una sobredosis se puede producir hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico, parada sinusal y paro cardiaco. También pueden surgir problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, alteraciones de la consciencia y convulsiones generalizadas.

Tratamiento de una sobredosis:
Se debe monitorizar a los pacientes en relación a los signos y síntomas arriba descritos y actuar de acuerdo al juicio de los médicos y a las prácticas estándar para pacientes con sobredosis de beta-bloqueantes (p.ej. atropina, estimulación transvenosa, glucagón, inhibidores de fosfodiesterasa, como amrinona o milrinona, beta-simpaticomiméticos).

Los siguientes antídotos están disponibles:
- Para bradicardia:
Atropina 0,5 mg a 2 mg IV, si la bradicardia es refractaria al tratamiento se debe administrar tratamiento con marcapasos.

- En caso de hipotensión o shock:
Sustitutos del plasma y simpaticomiméticos si es necesario.

Síntomas de intoxicación:
Importante: En caso de sobredosis grave con síntomas de shock, el tratamiento con antídotos se debe continuar durante un período suficientemente largo de tiempo puesto que hay que esperar una prolongada vida media de eliminación y redistribución de carvedilol desde compartimentos más profundos. La duración del tratamiento con antídotos dependerá de la gravedad de la sobredosis; por tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se estabilice.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes adrenérgicos β- bloqueantes (clase II)
Código ATC: CO7A G02 – Sistema cardiovascular (α-y β-bloqueantes)

Mecanismo de acción
Carvedilol, una mezcla racémica de dos estereoisómeros (R- y S-carvedilol), es un agente adrenérgico alfa- y beta-bloqueante de acción múltiple. Las propiedades bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos no son selectivas para los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 y están asociadas con el enantiómero S de carvedilol. No tiene actividad simpaticomimética intrínseca y tiene propiedades estabilizadoras de la membrana (como el propanolol).

Efectos farmacodinámicos
Además de sus efectos cardiovasculares resultantes del bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos, tal como se describe con más detalle en la siguiente sección, carvedilol reduce la resistencia vascular periférica mediante su bloqueo selectivo de los receptores alfa-1 adrenérgicos. A través de su acción beta-bloqueante, carvedilol suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduciendo así la liberación de renina y haciendo que la posibilidad de retención de líquidos sea rara. Atenúa el aumento de presión arterial inducido por la fenilefrina, un agonista de los receptores alfa-1 adrenérgicos, pero no el inducido por la angiotensina II.

Tiene potentes propiedades antioxidantes asociadas con ambos enantiómeros y es un eliminador de radicales reactivos de óxigeno. En estudios clínicos, se ha demostrado una disminución del estrés oxidativo midiendo varios marcadores durante el tratamiento crónico de pacientes con carvedilol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Carvedilol no tiene efectos adversos sobre el perfil lipídico. Se mantiene una proporción normal entre lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad (HLD/LDL).

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos han demostrado que el equilibrio entre la vasodilatación y el β-bloqueo que proporciona carvedilol produce los siguientes efectos:

Hipertensión
Algunas limitaciones de los β-bloqueantes tradicionales no parecen ser compartidas con algunos betabloqueantes vasodilatadores, como carvedilol. En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total, como se observa con agentes β-bloqueantes puros. La frecuencia cardiaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionalismo renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías (que se observan frecuentemente con fármacos que poseen una actividad β-bloqueante).

Cardiopatía isquémica
En pacientes con una cardiopatía isquémica, carvedilol ha demostrado tener propiedades anti-isquémicas y antianginosas que se mantenían durante el tratamiento crónico. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventriculares.

Insuficiencia cardiaca congestiva
En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardiaca congestiva, carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinámica y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En un ensayo de mortalidad multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, (Copernicus), 2289 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva estable sintomática grave, de origen isquémico o no isquémico, se randomizaron para recibir tratamiento estándar más carvedilol (1156 pacientes) ó tratamiento estándar más placebo (1133 pacientes).

Los pacientes presentaban una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección media, inferior al 25%.

La mortalidad de cualquier causa se redujo en un 35%, desde un 19.7% en el grupo placebo a un 12.8% en el grupo de carvedilol (riesgo proporcional COX; P= 0,00013).

El beneficio sobre la mortalidad de carvedilol fue consistente en todas las subpoblaciones investigadas. La muerte súbita se redujo en un 41% en el grupo de carvedilol (4,2% versus 7,8%). Los objetivos secundarios combinados de mortalidad u hospitalizaciones por fallo cardiaco, mortalidad u hospitalizaciones de origen cardiovascular y mortalidad u hospitalización es de cualquier causa significativamente inferiores en el grupo de carvedilol que en el grupo placebo (31%, 27% y reducciones del 24% respectivamente, todas p<0,00004)

La incidencia de acontecimientos adversos graves durante el estudio fue inferior en el grupo de carvedilol (39 % versus 45,4%). Durante el inicio del tratamiento, la incidencia de empeoramiento del fallo cardiaco fue similar en ambos grupos. La incidencia de empeoramiento grave del fallo cardiaco durante el estudio fue inferior en el grupo de carvedilol (14,5% versus al 21,1%)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes hipertensos con insuficiencia renal
Algunos estudios abiertos han demostrado que carvedilol es un agente eficaz en pacientes con hipertensión renal, así como en pacientes con fallo renal crónico, aquellos en hemodiálisis o tras un trasplante renal. Carvedilol produce una reducción gradual en la presión sanguínea tanto los días de diálisis como los días de no diálisis. Los efectos antihipertensivos son comparables con los observados en pacientes con función renal normal.

Basándose en los resultados obtenidos en ensayos comparativos en pacientes hemodializados se concluye que carvedilol es más eficaz y mejor tolerado que los bloqueantes de canales de calcio.

Carvedilol reduce la morbilidad y mortalidad en pacientes dializados con miocardiopatía dilatada. Un metaanálisis de un ensayo clínico controlado con placebo que incluyó un elevado número de pacientes (>4.000 pacientes) con enfermedad renal crónica de leve a moderada apoyó que el tratamiento con carvedilol en pacientes con disfunción ventricular izquierda con o sin insuficiencia cardiaca sintomática reduce la tasa de mortalidad, así como los eventos relacionados con fallo cardiaco.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de carvedilol en niños y adolescentes debido al limitado número y tamaño de los estudios. Los estudios disponibles se centraron en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca pediátrica que, sin embargo, difiere de la enfermedad en adultos en cuanto a características y etiología. Si bien una serie de investigaciones preliminares y observacionales sobre esta condición, incluidos estudios sobre insuficiencia cardíaca secundaria a distrofia muscular, reportaron posibles efectos beneficiosos de carvedilol, la evidencia con respecto a la eficacia de los ensayos controlados aleatorios es contradictoria y no concluyente.
Los datos de seguridad de estos estudios indican que los eventos adversos fueron generalmente comparables entre los grupos control y los tratados con carvedilol. Sin embargo, debido al pequeño número de participantes en comparación con los estudios en adultos y a la falta general de un esquema de dosificación óptimo para niños y adolescentes, los datos disponibles no son suficientes para establecer un perfil de seguridad pediátrica para carvedilol. El uso de carvedilol en pacientes pediátricos es, por tanto, un problema de seguridad y no se recomienda, ya que falta información sustancial sobre los beneficios y riesgos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras una administración oral de una cápsula de 25 mg a voluntarios sanos, carvedilol se absorbe rápidamente con un pico de concentración en plasma C_{max} de 21mg/l alcanzada después de aproximadamente 1,5 h (t_{max}). Existe una relación lineal entre los valores de C_{max} y la dosis. Tras una administración oral, carvedilol experimenta un elevado metabolismo de primer paso que resulta en una biodisponibilidad absoluta de 25% aproximadamente en voluntarios sanos masculinos. Carvedilol es un racémico, el enantiómero S(-) parece que se metaboliza más rápidamente que el enantiómero R(-), mostrando una biodisponibilidad oral absoluta de un 15% en comparación con el 31% del enantiómero R(). La máxima concentración plasmática de R-carvedilol es aproximadamente 2 veces mayor que la del S-carvedilol.
Estudios *in vitro* han demostrado que carvedilol es un substrato de la glicoproteína P. El papel de la glicoproteína P en la disposición de carvedilol también se confirmó in vivo en voluntarios sanos.

Distribución
Carvedilol es altamente lipófilo, mostrando una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente un 95%. El rango del volumen de distribución es entre 1,5 y 2 l/kg y se halla aumentado en pacientes con cirrosis hepática.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Biotransformación
Carvedilol es extensamente metabolizado por el hígado, vía oxidación y conjugación. En animales se ha demostrado la circulación enterohepática de la sustancia original.

La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad betabloqueante. Basándose en datos de estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenol es aproximadamente 13 veces más potente que carvedilol en lo referente al beta-bloqueo. En comparación con carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora. En el hombre, sus concentraciones son unas 10 veces más bajas que las de la sustancia original. Adicionalmente, dos de los metabolitos de hidroxi-carbazol del carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, que despliegan una potencia entre 30 y 80 veces mayor que carvedilol.
En pacientes con baja actividad metabólica el aclaramiento oral del R (+) carvedilol se reduce a 39L/h frente a los pacientes con alta actividad metabólica que tienen 119L/h. El aclaramiento del enantiomero S () no tiene diferencias significativas entre los pacientes con alta y baja actividad metabólica.
Ambos enantiómeros R (+) y S (-) tienen la misma actividad alfa bloqueante, mientras solo el S (-) tiene actividad β-bloqueante.

Estudios farmacocinéticos en humanos han demostrado que el metabolismo oxidativo de carvedilol es estereoselectivo. Los resultados de un estudio in vivo sugieren que las diferentes isoenzimas del citocromo P450, incluyendo CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 y CYP1A2, pueden estar involucradas en los procesos de oxidación y de hidroxilación.

Estudios en voluntarios sanos y en pacientes han demostrado que el enantiómero R se metaboliza predominantemente por CYP2D6. El enantiómero S se metaboliza principalmente por CYP2D6 y por CYP2C9.

Polimorfismo genético
Los resultados de estudios farmacocinéticos clínicos en humanos han demostrado que CYP2D6 interviene significativamente en el metabolismo de R-carvedilol y S-carvedilol. Como consecuencia, las concentraciones plasmáticas de R y S-carvedilol se incrementan en metabolizadores lentos del CYP2D6. La importancia del genotipo CYP2D6 en la farmacocinética de R y S-carvedilol se confirmó en estudios farmacocinéticos poblacionales, mientras que otros estudios no confirmaron dicha observación. Se concluyó que el polimorfismo genético de CYP2D6 puede ser de importancia clínica limitada. Esta evaluación también está respaldada por las observaciones de que las diferencias en las características farmacocinéticas debidas al polimorfismo CYP2D6 no tuvieron efectos significativos sobre la respuesta farmacodinámica en voluntarios sanos y que no hubo asociación entre el genotipo o fenotipo CYP2D6 y la dosis de carvedilol o la tasa de reacciones adversas al medicamento en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Eliminación
Tras una administración oral única de 50 mg de carvedilol, alrededor del 60% se excreta por vía biliar y se elimina por las heces en forma de metabolitos en los 11 días siguientes. Tras una dosis oral única, sólo el 16% se excreta en la orina en forma de carvedilol o sus metabolitos. La excreción urinaria del medicamento inalterado representa sólo el 2%. Después de una perfusión intravenosa de 12,5 mg en voluntarios sanos, el aclaramiento plasmático de carvedilol alcanza alrededor de 600 ml/min y la semivida de eliminación es de alrededor de 2,5 h. En los mismos individuos, la semivida de eliminación de una cápsula de 50 mg fue de 6,5 h correspondientes al tiempo medio de absorción de la cápsula. Tras una administración oral, el aclaramiento total del S-carvedilol es aproximadamente 2 veces mayor que el del R-carvedilol.

Relaciones farmacocinéticas / farmacodinámicas
Se encontró que la unión de carvedilol al receptor adrenérgico, examinada por el ensayo de radioreceptor, y su cinética de enantiómeros eran proporcionales a la dosis, con una relación lineal suave general entre la respuesta al tratamiento medida por el aumento de la frecuencia cardíaca ergométrica y la dosis transformada logarítmicamente, las concentraciones transformadas logarítmicamente del enantiómero S y la ocupación del receptor beta-1 adrenérgico. Al igual que con otros beta-bloqueantes, existe una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

desconexión temporal entre la exposición al medicamento y la acción farmacodinámica, ya que el efecto máximo con respecto a la frecuencia cardíaca y la presión arterial se logra más tarde que la concentración plasmática máxima. Se encontró que las diferencias metabólicas causadas por distintos genotipos de CYP2D6 dan como resultado variaciones farmacocinéticas significativas, pero no tienen ningún efecto sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial o los efectos adversos, probablemente debido a la compensación de los metabolitos activos y una relación general plana concentración-efecto. En conjunto, las relaciones dosis-efecto y cinético-dinámica de carvedilol están determinadas por interacciones complejas entre la cinética y la dinámica enantioespecíficas, la unión a proteínas y la participación de metabolitos activos, como se describió anteriormente en esta sección.

Farmacocinética en grupos especiales

Población pediátrica
La investigación en pediatría ha demostrado que el aclaramiento ajustado por peso en niños y adolescentes es significativamente mayor en niños en comparación con adultos.

Edad avanzada
La edad no tiene un efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de carvedilol en pacientes hipertensos.

Insuficiencia renal
En pacientes hipertensos con insuficiencia renal entre moderada (aclaramiento de creatinina 20-30 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min) el área bajo la curva, la semivida de eliminación y la concentración plasmática máxima no cambian significativamente. La excreción renal del medicamento inalterado disminuye en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, los cambios en los parámetros farmacocinéticos son leves. Carvedilol no se elimina durante la diálisis porque no atraviesa la membrana de diálisis, probablemente esto se debe a la elevada unión a proteínas plasmáticas.

Insuficiencia hepática
Ver sección 4.2 y 4.3.
Un estudio farmacocinético en pacientes con cirrosis demostró que la exposición a carvedilol (AUC) se incrementó 6,8 veces en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos.

Insuficiencia cardiaca
En un estudio con 24 pacientes japoneses con insuficiencia cardiaca el aclaramiento del R y S-carvedilol fue significativamente más bajo que el previamente estimado a partir de voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la farmacocinética del R y S-carvedilol está significadamente afectada en la insuficiencia cardiaca.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios sobre carcinogenicidad realizados en ratas y ratones, que utilizaban dosis de hasta 75 mg/kg/día y 200 mg/kg/día, respectivamente, (de 38 a 100 veces[1] la dosis humana máxima recomendada [DHMR]), carvedilol no tenía efecto carcinogénico.

En una serie de pruebas realizadas en animales mamíferos y no mamíferos, tanto *in vitro* como *in vivo*, carvedilol no fue mutagénico.

La administración de carvedilol a ratas preñadas a dosis que eran tóxicas para las madres ($\geq$200 mg/kg = $\geq$100 veces[1] la DHMR) ocasionó una disminución de la fertilidad (escaso apareamiento, menos cuerpos lúteos e implantes, y menor respuesta embriónica).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En base a estudios en animales, no hay evidencia de que carvedilol sea teratógeno. Dosis de ≥60 mg/kg (≥30 veces[1] la DHMR) causaron retrasos en el crecimiento físico/desarrollo de las crías. Se observó embriotoxicidad (mayor número de fallecimientos post-implantación) pero no se detectaron malformaciones en ratas y conejos a unas dosis de 200 mg/kg y 75 mg/kg respectivamente (38 a 100 veces la DHMR).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carvedilol Sandoz 6,25 mg:
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona K 30
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Óxido de hierro amarillo (E 172).

Carvedilol Sandoz 25 mg:
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona K 30
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

60 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases conteniendo 28 comprimidos en blister de PVC/Aluminio o en frasco de polietileno.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Carvedilol Sandoz 6,25 mg comprimidos EFG	Nº Registro: 66.046
Carvedilol Sandoz 25 mg comprimidos EFG	Nº Registro: 66.230

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

Carvedilol Sandoz 6,25 mg:
Fecha de la primera autorización**:** 28 de mayo de 2004.
Fecha de la renovación de la autorización: 16 de enero de 2009.

Carvedilol Sandoz 25 mg:
Fecha de la primera autorización**:** 27 de julio de 2004.
Fecha de la renovación de la autorización: 16 de enero de 2009.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2025

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios