

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carvedilol Teva 6,25 mg comprimidos EFG
Carvedilol Teva 25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Carvedilol Teva 6,25 mg contiene 6,25 mg de carvedilol.
Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 86,25 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido de Carvedilol Teva 25 mg contiene 25 mg de carvedilol.
Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 86,25 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Carvedilol Teva 6,25 mg se presenta en forma de comprimidos redondos planos de color amarillo claro a amarillo. Con una ranura por una cara, grabados en la otra cara con “CVL” en la parte superior y “T2” en la inferior. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Carvedilol Teva 25 mg se presenta en forma de comprimidos redondos planos de color blanco a blanquecino. Con una ranura por una cara, grabados en la otra cara con “CVL” en la parte superior y “T4” en la inferior. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión esencial

Carvedilol se debe usar para el tratamiento de la hipertensión solo o en combinación con otros antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos. Se recomienda una dosis única diaria, la dosis máxima recomendada es de 25 mg una vez al día y la dosis diaria máxima recomendada es de 50 mg.

Adultos

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5 mg una vez al día durante los dos primeros días. A continuación, el tratamiento se continúa con la dosis de 25 mg al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse gradualmente a intervalos de al menos dos semanas.

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada para iniciar la terapia en hipertensión es de 12,5 mg una vez al día, que también puede ser suficiente para el tratamiento continuado. No obstante, si la respuesta no fuese la adecuada a esta dosis, la dosis puede ser incrementada gradualmente a intervalos de al menos dos semanas.

Angina de pecho estable crónica

Se recomienda la dosificación de dos veces al día.

Adultos

La dosis recomendada para iniciar la terapia 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 puede aumentarse 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).

Pacientes de edad avanzada

La dosis inicial recomendada 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 que es la dosis máxima diaria recomendada.

Insuficiencia cardiaca

Carvedilol se administra en la insuficiencia cardiaca de moderada a grave en combinación con la terapia estándar básica con diuréticos, inhibidores de la ECA, digitalis y/o vasodilatadores. El paciente debe estar estabilizado (sin cambios en la clase según la NYHA, sin hospitalizar debido a insuficiencia cardiaca) y la terapia básica previamente debe estabilizar al paciente, al menos 4 semanas antes del tratamiento. Adicionalmente, el paciente debe presentar una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, la frecuencia cardiaca ser mayor de 50 ppm y la presión sistólica ser mayor de 85 mm de Hg (ver sección 4.3. Contraindicaciones).

La dosis inicial es de 3,125 mg dos veces al día durante dos semanas. Si esta dosis es bien tolerada, puede aumentarse lentamente 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 finalmente 25 mg dos veces al día. La dosis debe aumentarse 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, no siendo la insuficiencia cardiaca grave. El incremento de dosis a 50 mg dos veces al día se debe realizar bajo la cuidadosa supervisión médica del paciente.

Puede producirse un empeoramiento transitorio de los síntomas de la insuficiencia cardiaca al inicio del tratamiento debido a incrementos de la dosis, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave y/o que estén siendo tratados con dosis altas de diuréticos. Esto normalmente no conduce a una interrupción del tratamiento, pero no se debe aumentar la dosis. El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado por el médico/cardiólogo durante dos horas antes de reanudar el tratamiento o incrementar la dosis. Previamente a cada incremento de dosis, se debe examinar al paciente, evaluando la aparición de síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o de vasodilatación (función renal, peso corporal, presión arterial, frecuencia cardiaca y ritmo cardíaco). Un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o la existencia de una retención de líquidos deberán ser tratados incrementando la dosis del diurético, mientras que la dosis de carvedilol no debería ser modificada al alza hasta que no se consiga una estabilización. En el caso de que aparezca bradicardia o de un alargamiento de la conducción AV, en primer lugar, monitorizar los niveles de digoxina. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir la terapia temporalmente. Tales episodios no excluyen que, posteriormente se consiga ajustar la dosis con éxito.

Se deberá monitorizar la función renal, trombocitos y la glucosa (en caso de diabetes no insulino dependiente y/o diabetes insulino dependiente) durante el ajuste de dosis. De todos modos, se puede reducir la frecuencia de monitorización una vez que la dosis esté ajustada.

Si el tratamiento con carvedilol se interrumpe durante más de dos semanas, debería reiniciarse el tratamiento con 3,125 mg dos veces al día, aumentando la dosis según las pautas antes mencionadas.

Insuficiencia renal

La dosificación debe determinarse para cada paciente individualmente, no obstante, de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos, no hay evidencia de que sea necesario ajustar la dosis de carvedilol a pacientes con insuficiencia cardiaca.

Insuficiencia hepática moderada

Se requiere un ajuste de la dosis.

Población pediátrica

No hay datos suficientes sobre la eficacia y la seguridad de carvedilol.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de carvedilol y deben ser vigilados cuidadosamente.

Al igual que ocurre con otros betabloqueantes, y especialmente en los pacientes con enfermedad coronaria, el tratamiento con carvedilol se debe interrumpir gradualmente (ver sección 4.4: Advertencia y precauciones especiales de empleo).

Forma de administración

Vía oral

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

4.3 Contraindicaciones

- Insuficiencia cardiaca descompensada de la clase IV según la NYHA que precise uso de inotrópicos intravenosos.
- Disfunción hepática clínicamente manifiesta
- Antecedentes de broncoespasmo o asma.
- Bloqueo AV de 2º o 3er grado (a menos que lleve un marcapasos permanente)
- Bradicardia grave (< 50 latidos por minuto).
- Síndrome del seno enfermo (incluyendo el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Shock cardiogénico.
- Hipotensión grave (presión sistólica < 85 mmHg).
- Hipersensibilidad a carvedilol o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Acidosis metabólica.
- Tratamiento concomitante con verapamilo o diltiazem intravenoso (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones a considerar en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, carvedilol debe emplearse principalmente adicionalmente a diuréticos, inhibidores de la ECA, digitales y/o vasodilatadores. El inicio del tratamiento debe ser bajo la supervisión médica hospitalaria. El tratamiento debe iniciarse solamente si el paciente está estabilizado con la terapia básica convencional durante al menos 4 semanas. Los pacientes con

insuficiencia cardiaca grave, depleción salina o volumen, ancianos o pacientes con presión arterial baja, deben ser monitorizados durante al menos 2 horas después de la primera dosis o cuando ésta se incrementa, puesto que puede producirse hipotensión. La hipotensión por vasodilatación excesiva se trata inicialmente reduciendo la dosis del diurético. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de cualquier inhibidor de la ECA. Al inicio del tratamiento o durante el aumento de la dosis de carvedilol a una posología más elevada, puede producirse un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o una retención de líquidos. En estos casos, debería incrementarse la dosis del diurético y no se debe aumentar la dosis de carvedilol hasta que se consiga la estabilidad clínica. A veces puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica tratados con digitálicos, carvedilol debe emplearse con precaución puesto que tanto los digitálicos como el carvedilol enlentecen la conducción AV (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Función renal en insuficiencia cardiaca congestiva

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

Disfunción ventricular izquierda después de un infarto agudo de miocardio.

Antes de iniciar el tratamiento con carvedilol, el paciente debe estar clínicamente estable y debería haber recibido un inhibidor de la ECA, por lo menos durante las 48 horas previas y la dosis del inhibidor de la ECA debe haber sido estable al menos las últimas 24 horas.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Carvedilol debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico y que **no** reciban tratamiento farmacológico oral o por inhalación con precaución y solo en el caso de que el beneficio potencial supere el posible riesgo.

En pacientes con tendencia a broncoespasmo, puede producirse distrés respiratorio 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 deberían estar sometidos a estrecha vigilancia en la fase inicial, debiéndose reducir la dosis de carvedilol al observar la más leve evidencia de broncoespasmo.

Diabetes

El carvedilol puede enmascarar o atenuar los primeros signos y síntomas de una hipoglucemia aguda. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes, el uso de carvedilol puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia cuando se inicia la terapia con carvedilol o se aumenta la dosis, debiéndose efectuar el correspondiente ajuste de la terapia hipoglicémica (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los niveles de glucosa deben vigilarse cuidadosamente después de periodos prolongados de ayuno.

Tirotoxicosis

Carvedilol puede enmascarar los síntomas de la tirotoxicosis.

Bradicardia

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

Uso concomitante con antagonistas del calcio

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, tipo verapamilo o diltiazem, u otros fármacos antiarrítmicos, especialmente amiodarona, será necesaria una cuidadosa

monitorización del ECG y de la presión arterial. Se debe evitar la co-administración por vía intravenosa (ver sección 4.5: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se debe tener precaución cuando se administre cimetidina concomitantemente, puesto que pueden aumentar los efectos de carvedilol (ver sección 4.5: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Lentes de contacto

Se debe advertir a las personas que utilicen lentes de contacto que puede disminuir el lagrimeo.

Hipersensibilidad

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

Psoriasis

Se debe tener precaución al prescribir betabloqueantes a los pacientes con psoriasis, puesto que se pueden agravar las lesiones. Sólo deben recibir tratamiento con carvedilol después de valorar la relación beneficio/riesgo para cada paciente.

Enfermedad vascular periférica y enfermedad de Raynaud

Carvedilol debería usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica dado que su efecto beta-bloqueante podría agravar los síntomas de la enfermedad. Lo mismo ocurre para los pacientes con enfermedad de Raynaud, puesto que puede producirse una exacerbación o agravación de los síntomas.

Los pacientes que se sepa que son metabolizadores lentos de debrisoquina, deben ser estrechamente monitorizados durante el inicio del tratamiento (ver sección 5.2: Propiedades farmacocinéticas).

Debido a la limitada experiencia clínica, carvedilol no debe utilizarse en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, ortostasis, enfermedad cardíaca aguda inflamatoria, obstrucción hemodinámicamente importante de las válvulas cardíacas o del tracto de salida, enfermedad arterial periférica o tratamiento concomitante con antagonistas $\alpha 1$ o agonistas $\alpha 2$.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco alfabloqueante antes de utilizar cualquier fármaco betabloqueante. Aunque carvedilol ejerce efecto alfa y beta bloqueante, no hay experiencia sobre el uso de carvedilol en esta enfermedad, por tanto, será necesario tener precaución al administrar carvedilol a estos pacientes.

Debido a su acción dromotrópica negativa, se debe administrar carvedilol con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Angina variante de Prinzmetal

Los agentes con actividad beta bloqueante no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina variante de Prinzmetal. No hay experiencia clínica sobre el uso de carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa bloqueante del carvedilol puede prevenir estos síntomas. Sin embargo, el carvedilol debe ser administrado con precaución en pacientes con sospecha de angina variante de Prinzmetal.

Anestesia y cirugía mayor

Los betabloqueantes reducen el riesgo de arritmias en la anestesia, sin embargo puede aumentar el riesgo de hipotensión. Por lo tanto, debe administrarse con precaución en pacientes sometidos a cirugía general, debido a la sinergia de los efectos inotrópicos negativos de carvedilol y anestésicos. Estudios recientes sugieren sin embargo un beneficio de los betabloqueantes en la prevención perioperatoria de la morbilidad cardíaca y una reducción de la incidencia de complicaciones cardiovasculares.

Síndrome de abstinencia

Al igual que otros betabloqueantes, no se debe interrumpir el tratamiento con carvedilol bruscamente. Esto es especialmente aplicable a pacientes con enfermedad cardíaca isquémica. La retirada con carvedilol debería realizarse de forma gradual dentro de 2 semanas, p.e., reduciendo la dosis diaria a la mitad cada 3 días. Si es necesario, al mismo tiempo se debe iniciar terapia de sustitución para prevenir la exacerbación de la angina de pecho.

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) 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

Carvedilol es un sustrato y un inhibidor de la glicoproteína- P. Por lo tanto la biodisponibilidad de los medicamentos transportados por la glicoproteína-P puede aumentar con la administración concomitante de carvedilol. Además, la biodisponibilidad de carvedilol puede ser modificada por inductores o inhibidores de la glicoproteína-P.

Tanto inhibidores como inductores de los citocromos CYP2D6 y CYP2C9 pueden modificar el metabolismo sistémico y/o presistémico del carvedilol estereoselectivamente, conduciendo a un aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas de R- carvedilol y S- carvedilol. Se enumeran a continuación algunos ejemplos observados en los pacientes o en sujetos sanos, pero la lista no es exhaustiva.

Digoxina: Después de la administración concomitante de carvedilol y digoxina, las concentraciones basales mínimas de digoxina se incrementan aproximadamente 15% en pacientes hipertensos y del 13% de digitoxina. Tanto digoxina como carvedilol disminuyen la conducción AV. Se recomienda mayor monitorización de los niveles de digoxina en los momentos de iniciar, ajustar o interrumpir la terapia con carvedilol.

Rifampicina

En un estudio en 12 sujetos sanos, la administración de rifampicina disminuyó los niveles plasmáticos de carvedilol alrededor de un 70%, probablemente debido a la inducción de la glicoproteína-P que conduce a la disminución de la absorción intestinal de carvedilol.

Ciclosporina: Dos estudios en pacientes con trasplante renal y cardíaco recibiendo ciclosporina vía oral han mostrado un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con carvedilol. En aproximadamente el 30% de los pacientes, fue necesario reducir la dosis de ciclosporina para mantener las concentraciones de ciclosporina dentro del rango terapéutico, mientras que en el resto no se necesitó el ajuste. La dosis de ciclosporina se redujo un 20% de media en estos pacientes. Debido a la amplia variabilidad interindividual se necesita el ajuste de la dosis. Se recomienda monitorizar estrechamente los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con carvedilol y ajustar la dosis de ciclosporina según corresponda. Se han observado incrementos en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina cuando se co-administra con carvedilol, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones de ciclosporina.

Amiodarona

En pacientes con insuficiencia cardíaca amiodarona disminuye el aclaramiento de S-carvedilol probablemente por la inhibición del citocromo CYP2C9. La concentración plasmática media de R-carvedilol no se vio alterada. Consecuentemente existe un riesgo potencial de aumento de β - bloqueo causado por un aumento de la concentración plasmática de S-carvedilol.

Fluoxetina

En un estudio cruzado aleatorio en 10 pacientes con insuficiencia cardiaca, la co-administración de fluoxetina, un fuerte inhibidor del citocromo CYP2D6, produjo como resultado una inhibición estereoselectiva del metabolismo del carvedilol con un aumento del 77% en la media del AUC del enantiómero R(+). Sin embargo, no se observaron diferencias en los eventos adversos, presión arterial o la frecuencia cardiaca entre los grupos de tratamiento.

Cimetidina: La cimetidina aumenta el AUC alrededor de un 30%, pero no provoca cambios en la C max. Se debe tener precaución en los pacientes tratados con inhibidores de oxidasas de función mixta por ejemplo, cimetidina, ya que las concentraciones séricas de carvedilol pueden aumentar. Sin embargo, basándose en el efecto relativamente pequeño de la cimetidina sobre los niveles del carvedilol, la probabilidad de que se produzca alguna interacción de importancia clínica es mínima.

Interacciones farmacodinámicas

Depletores de catecolaminas: El tratamiento concomitante con reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inhibidores de la monoamino oxidasa puede producir una reducción adicional de la frecuencia cardiaca. Se debe monitorizar cuidadosamente a estos pacientes para detectar signos de hipotensión y/o bradicardia grave.

Dihidropiridinas: La administración de dihidropiridinas y carvedilol se debe realizar bajo estrecha supervisión médica puesto que se han descrito casos de insuficiencia cardíaca e hipotensión grave.

Nitratos: Incremento de los efectos hipotensores.

Otros medicamentos anti-hipertensivos: Carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (p.e. antagonistas de los receptores alfa₁) y medicamentos que provoquen hipotensión como reacción adversa tales como barbitúricos, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, agentes vasodilatadores y alcohol.

Clonidina. La administración concomitante de clonidina con agentes con propiedades betabloqueantes puede aumentar la tensión arterial y disminuir el ritmo cardiaco. Cuando se va a suspender el tratamiento combinado con betabloqueantes y clonidina, debe suspenderse primero el betabloqueante. Varios días después puede disminuirse gradualmente la dosis de clonidina hasta interrumpirse el tratamiento.

Bloqueantes de los canales de calcio u otros antiarritmicos: (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). Al administrar carvedilol por vía oral, concomitantemente con verapamilo, diltiazem y/o amiodarona oral se han notificado casos aislados de trastornos de la conducción (rara vez con compromiso hemodinámico comprometido). Al igual que ocurre con otros betabloqueantes, se deben monitorizar el ECG y la tensión arterial cuando se administran conjuntamente antagonistas de los canales de calcio del tipo verapamilo y diltiazem debido al riesgo de alteraciones en la conducción AV o al riesgo de insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Se debe monitorizar estrechamente la administración conjunta de carvedilol y de amiodarona (oral) o antiarritmicos de clase I. Se han notificado casos de bradicardia, parada cardíaca y fibrilación ventricular poco después de iniciar el tratamiento betabloqueante en pacientes tratados con amiodarona. Existe el riesgo de aparición de insuficiencia cardiaca con el uso concomitante de antiarritmicos clase Ia o Ic por vía intravenosa.

Antidiabéticos, incluyendo insulina: Pueden potenciarse los efectos hipoglucemiantes de la insulina o de los antidiabéticos orales. Los signos de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados, especialmente la taquicardia. Por lo tanto se recomienda un control regular de la glucemia en los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales.

Agentes anestésicos: Es necesaria una estrecha monitorización de los signos vitales durante la anestesia debido a la sinergia de efectos inotrópicos negativos e hipotensores de carvedilol y los medicamentos anestésicos (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

AINES, estrógenos y corticosteroides: El efecto antihipertensivo de carvedilol disminuye debido a la retención de agua y de sodio. El uso concomitante de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y bloqueantes β -adrenérgicos puede resultar en un aumento de la presión sanguínea y una disminución del control de la misma.

Simpaticomiméticos con efectos alfa-miméticos y betamiméticos: Riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva. Los β -bloqueantes no cardioselectivos se oponen a los efectos broncodilatadores de los broncodilatadores β -agonistas. Se recomienda vigilancia estrecha de los pacientes.

Ergotamina: Aumento de la vasoconstricción.

Bloqueantes neuromusculares: Aumento del bloqueo neuromuscular.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de experiencia clínica adecuada con carvedilol en mujeres embarazadas.

Carvedilol no debería emplearse durante el embarazo y la lactancia a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto/recién nacido. Los estudios en animales son insuficientes respecto a los efectos en el embarazo, desarrollo embrionario y fetal, parto o desarrollo postnatal (ver 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, pueden ocurrir reacciones adversas en el feto y en el neonato (especialmente hipoglicemia, bradicardia, depresión respiratoria e hipotermia). En el período postnatal, en el neonato puede existir un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. Los estudios en animales no han demostrado suficiente evidencia de teratogenicidad de carvedilol (ver 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad)

El tratamiento debería interrumpirse 2-3 días antes de la fecha esperada de parto. Si esto no es posible se debe monitorizar al neonato durante los 2-3 primeros días de vida.

Lactancia

Carvedilol es lipofílico. Los estudios realizados en animales lactantes, demuestran que carvedilol y sus metabolitos se excretan en la leche materna. En humanos, no se conoce si carvedilol se excreta en leche materna, por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna en madres recibiendo carvedilol.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos del carvedilol en la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria. Debido a las diferentes reacciones individuales (por ejemplo, mareos, cansancio) puede verse afectada la capacidad para conducir, manipular maquinaria, o trabajar sin un soporte estable. Esto ocurre, especialmente, al inicio de tratamiento, al aumentar la dosis, cambiar de medicación, y en combinación con alcohol.

4.8 Reacciones adversas

(a) Resumen del perfil de seguridad

La frecuencia de reacciones adversas no es dosis-dependiente, con la excepción de mareos, visión anormal y bradicardia.

(b) Lista tabulada de reacciones adversas

El riesgo de la mayoría de las reacciones adversas asociadas a carvedilol es similar en todas las indicaciones.

Las excepciones se describen en la subsección (c).

Las categorías de frecuencia son las siguientes:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: bronquitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia:

Raras: Trombocitopenia

Muy raras: leucopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: hipersensibilidad (reacción alérgica)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: aumento de peso, hipercolesterolemia, peor control de la glucemia (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, estado de ánimo deprimido

Poco frecuentes: trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos, dolor de cabeza

Poco frecuentes: presíncope, síncope, parestesias

Trastornos oculares

Frecuentes: alteraciones de la visión, disminución del lagrimeo (ojo seco), irritación ocular.

Trastornos cardíacos

Muy frecuentes: insuficiencia cardíaca

Frecuentes: bradicardia, edema, hipervolemia, retención de líquidos

Poco frecuentes: bloqueo auriculoventricular, angina de pecho

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: hipotensión

Frecuentes: hipotensión ortostática, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, la enfermedad vascular periférica, exacerbación de los síntomas la claudicación intermitente y enfermedad de Raynaud)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea, edema pulmonar, asma en pacientes con predisposición

Raras: congestión nasal

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal

Trastornos hepato biliares

Muy raras: aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gammaglutamiltransferasa (GGT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, psoriasis y lesiones tipo liquen plano), alopecia

Muy raras: reacciones adversas cutáneas graves (p.e., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: dolor en las extremidades

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: insuficiencia renal y alteraciones de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente, trastornos de la micción

Muy raras: incontinencia urinaria en mujeres

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: disfunción eréctil

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia (fatiga)

Frecuente: dolor:

(c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mareos, síncope, dolor de cabeza y astenia normalmente son leves y se producen principalmente al inicio del tratamiento.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia cardíaca y retención de líquidos puede agravarse durante el periodo de aumento de dosis de carvedilol (ver sección 4.4).

La insuficiencia cardíaca se ha notificado frecuentemente como reacción adversa, tanto en los pacientes tratados con placebo como los tratados con carvedilol (14,5% y 15,4% respectivamente, en pacientes con disfunción ventricular izquierda tras un infarto agudo de miocardio).

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

Los betabloqueantes en general, pueden causar que se manifieste una diabetes latente, que una diabetes manifiesta se agrave y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre.

Carvedilol puede causar incontinencia urinaria en las mujeres que se resuelve interrumpiendo el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas de medicamentos 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, Website: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Una sobredosis puede producir hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden surgir problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, alteraciones de la conciencia y convulsiones.

Tratamiento

Además de los procedimientos generales de apoyo, los parámetros vitales deben ser monitorizados y corregidos, si fuera necesario, en unidades de cuidados intensivos.

Se deben tomar las siguientes medidas de soporte:

Atropina: 0,5 - 2,0 mg i.v. (para el tratamiento de la bradicardia excesiva grave).

Se recomienda la administración intravenosa de glucagón o simpaticomiméticos para reforzar la función ventricular.

Glucagón 1 – 10 mg i.v. inicial, seguido de perfusión i.v. lenta de 2 – 5 mg/hora (para mantener la función cardiovascular).

Simpaticomiméticos de acuerdo a su eficacia y al peso del paciente: dobutamina, isoprenalina o adrenalina.

Si se precisa un efecto inotrópico positivo, considerar el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE). Si la vasodilatación periférica es el síntoma predominante de la sobredosis, se debe administrar al paciente noradrenalina, norfenefrina o etilefrina. La circulación del paciente debe ser monitorizada continuamente.

Si el paciente presenta bradicardia que no responde a la farmacoterapia, se debería iniciar una terapia con marcapasos. Para el tratamiento de broncoespasmos, deberían administrarse beta-simpaticomiméticos, en forma de aerosol o por vía intravenosa, si el aerosol no suministra efecto adecuado, o puede administrarse aminofilina o teofilina por vía intravenosa mediante una infusión o inyección lenta. Si aparecen convulsiones, se recomienda la inyección i.v. lenta de diazepam o clonazepam.

Carvedilol se une fuertemente a proteínas. Por lo tanto, no se puede eliminar mediante diálisis.

¡Importante! En caso de intoxicación grave con síntomas de shock, el tratamiento de soporte debe continuarse durante un período suficientemente largo de tiempo, es decir, hasta que el paciente se haya estabilizado, puesto que la eliminación y redistribución de carvedilol parece que es más lenta de lo normal. La duración del tratamiento con antídoto depende de la gravedad de la sobredosis; el tratamiento de soporte debe continuar hasta que el paciente se estabilice.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: alfa-y beta bloqueantes

Código ATC: C07A G02.

Carvedilol es un agente beta-bloqueante vasodilatador no selectivo que reduce la resistencia vascular periférica, mediante el bloqueo selectivo de los adrenoreceptores alfa 1 y suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante beta-bloqueo no selectivo. La actividad de la renina plasmática se halla reducida y es raro observar retención de líquidos.

Carvedilol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y, como el propranolol, tiene propiedades estabilizantes de la membrana.

Carvedilol es una mezcla racémica de 2 estereoisómeros. Ambos enantiómeros presentan propiedades bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos en modelos animales. Las propiedades bloqueantes no selectivas de los receptores beta 1 y beta 2 se atribuyen principalmente al enantiómero S (-).

Las propiedades antioxidantes de carvedilol y sus metabolitos se demostraron en estudios animales *in vitro* e *in vivo* y en algunos tipos de células humanas *in vitro*.

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 beta-bloqueantes puros. La frecuencia cardíaca 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 beta-bloqueante. En pacientes hipertensos, carvedilol aumenta las concentraciones plasmáticas de norepinefrina.

En pacientes con angina, carvedilol en tratamientos prolongados ha demostrado tener propiedades anti-isquémicas y aliviar el dolor. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventriculares. En pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca congestiva, carvedilol posee un efecto favorable en la hemodinámica, en la fracción de eyección ventricular izquierda y las dimensiones.

Carvedilol no afecta negativamente al perfil de lípidos séricos ni a los electrolitos. El ratio HDL (lipoproteínas de alta densidad)/LDL (lipoproteínas de baja densidad) no se altera.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La biodisponibilidad oral absoluta de carvedilol en humanos es aproximadamente del 25%. Los niveles séricos máximos se alcanzan 1 hora después de una dosis. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad, aunque se retrasa el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas plasmáticas. Carvedilol es altamente lipófilo, aproximadamente un 98 - 99% se halla fijado a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg.

Biotransformación: El efecto de primer paso después de administración oral se eleva a alrededor de un 60-75%. Carvedilol se metaboliza ampliamente en varios metabolitos, que se eliminan principalmente en la bilis. Carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado a través de la oxidación del anillo aromático y la glucuronidación. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad beta-bloqueante. Comparados con carvedilol, estos tres metabolitos tienen una débil actividad vasodilatadora. Según los estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenol posee una actividad betabloqueante 13 veces más potente que carvedilol. De todos modos, las concentraciones metabólicas en humanos son 10 veces menores que las de carvedilol. Dos de los metabolitos hidroxicarbazol de carvedilol son potentes antioxidantes, con una potencia comparada de 30 a 80 veces mayor que carvedilol.

Eliminación: El promedio de la vida media de eliminación de carvedilol es de 6 a 10 horas. El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 590 ml/min. La eliminación es principalmente biliar. La principal ruta de excreción es la vía fecal. Una porción menor se elimina por vía renal en forma de metabolitos.

Linealidad/ no-linealidad: 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.

Pacientes de edad avanzada:

La farmacocinética de carvedilol se ve afectada por la edad; en comparación con los sujetos jóvenes, los pacientes de edad avanzada presentan unos niveles plasmáticos aproximadamente un 50% más elevados.

Insuficiencia hepática: En un estudio realizado en pacientes que presentaban una patología hepática crónica, la biodisponibilidad de carvedilol era 4 veces mayor, el nivel plasmático máximo 5 veces mayor que en sujetos sanos y el volumen de distribución 3 veces mayor que en sujetos sanos.

Insuficiencia renal: En algunos pacientes hipertensos con insuficiencia renal entre moderada (aclaramiento de creatinina 20-30 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min), se observó un incremento en las concentraciones plasmáticas de carvedilol de aproximadamente 40-55% en comparación con pacientes

hipertensos con una función renal normal. Sin embargo, se apreció una amplia variabilidad en los resultados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en ratas y ratones, que utilizaban dosis de hasta 75 mg/kg y 200 mg/kg respectivamente (de 38 a 100 veces las dosis máxima recomendada), no revelaron algún potencial carcinogénico de carvedilol.

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 de ($> 200 \text{ mg/kg} = > 100$ veces la DHMR) ocasionó alteraciones de la fertilidad. Dosis de $> 60 \text{ mg/kg}$ (> 30 veces la DHMR) causaron retrasos en el crecimiento físico/desarrollo de los fetos. 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 Teva 6,25 mg comprimidos: Lactosa monohidrato, Povidona, Crospovidona, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio y Óxido de hierro amarillo E172.

Carvedilol Teva 25 mg comprimidos: Lactosa monohidrato, Povidona, Crospovidona, Sílice coloidal anhidra y Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVDC/Al blancos opacos.

Tamaños de envase:

Carvedilol Teva 6,25 mg comprimidos 14, **28**, 30, 50, 56 y 100 comprimidos. Envase hospitalario con 50 y 100 comprimidos.

Carvedilol TEVA 25 mg comprimidos: 14, **28**, 30, 50, 56 y 100 comprimidos. Envase hospitalario con 50 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11. Edificio Albatros B, 1ª planta.
28108 Alcobendas. Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Carvedilol Teva 6,25 mg comprimidos EFG, N° Registro 66.923
Carvedilol Teva 25 mg comprimidos EFG, N° Registro 66.921

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

Julio 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2014