

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 dosis 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 dosis 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 renal.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de carvedilol en niños y adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de carvedilol en niños y adolescentes menores de 18 años (ver también sección 5.2).

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 cardíaca inestable/descompensada
- Insuficiencia hepática clínicamente manifiesta
- Asma bronquial u otras enfermedades respiratorias con un componente broncoespástico (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
- Embolismo pulmonar agudo
- Angina de Prinzmetal
- Cor pulmonale
- Feocromocitoma no tratado
- 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 la sustancia activa o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Acidosis metabólica.

- Tratamiento concomitante con verapamilo o diltiazem intravenoso u otros antiarrítmicos (ver sección 4.5).
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (excepto inhibidores de la MAO-B)
- Lactancia.

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 (NYHA $\geq$ III), depleción salina y volumen (p.e., con altas dosis de diuréticos), pacientes de edad avanzada ($\geq$ 70 años) 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.

Debido al efecto negativo sobre la conducción AV, carvedilol debe utilizarse con precaución en pacientes con bloqueo AV de 1er grado. 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.

Carvedilol debe utilizarse con precaución en pacientes con angina de pecho inestable, ya que sólo se dispone de experiencia clínica limitada para su uso en esta enfermedad.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En pacientes con tendencia a broncoespasmo, puede producirse distrés respiratorio debido al posible aumento en las resistencias al paso del aire.

Por lo tanto, los pacientes con enfermedades respiratorias con un componente broncoespástico no deben ser tratados con carvedilol (ver sección 4.3).

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.

Los betabloqueantes pueden aumentar la resistencia a la insulina y enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que los betabloqueantes vasodilatadores como el carvedilol tiene un efecto más favorable sobre el perfil glucémico y lipídico.

Hipertiroidismo

Carvedilol puede enmascarar los síntomas del hipertiroidismo.

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 y diltiazem, u otros fármacos antiarrítmicos, específicamente amiodarona, será necesaria una cuidadosa monitorización del ECG y de la presión arterial.

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 betabloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Riesgo de reacción anafiláctica

Mientras toman betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más sensibles a la exposición repetida, ya sea accidental, diagnóstica o terapéutica. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizadas para tratar las reacciones alérgicas.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves, como necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), durante el tratamiento con carvedilol (ver también sección 4.8). Carvedilol debe interrumpirse de forma permanente en pacientes que experimenten reacciones cutáneas graves posiblemente atribuibles a carvedilol.

Psoriasis

Se debe tener precaución al prescribir betabloqueantes a los pacientes con psoriasis, puesto que se pueden agravar las lesiones. Los pacientes con antecedentes de psoriasis asociada con el tratamiento con betabloqueantes deberían 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.

Hipertensión

En la hipertensión esencial, el carvedilol puede utilizarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos, en particular los diuréticos tiazídicos. Si ya se está realizando un (pre)tratamiento con un diurético, se recomienda suspenderlo brevemente si es posible antes de iniciar el tratamiento con carvedilol para evitar una caída excesiva de la presión arterial.

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. Carvedilol está contraindicado en pacientes con angina de Prinzmetal confirmada (ver sección 4.3). 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.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de carvedilol en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles al carvedilol y deben ser vigilados con más cuidado.

Al igual que con otros betabloqueantes, carvedilol debe suspenderse gradualmente, especialmente en pacientes coronarios.

Insuficiencia renal

El riego sanguíneo renal autorregulador está preservado y la filtración glomerular no se modifica durante el tratamiento crónico con carvedilol. En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, no se justifica ningún cambio en la dosis recomendada de carvedilol (ver sección 4.2).

Excipientes(s)

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. 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

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 hasta un 20 % en pacientes hipertensos y del 13% de digoxina. 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 y tacrolimus: 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.

Para ciclosporina administrada por vía intravenosa, no se espera ninguna interacción con el carvedilol. Además, hay indicios de que el CYP3A4 está implicado en el metabolismo del carvedilol. Dado que el tacrolimus es un sustrato de la glicoproteína P y del CYP3A4, su farmacocinética también puede verse influida por el carvedilol debido a estos mecanismos de interacción.

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 cardíaca, 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 enantiomero R(+). Sin embargo, no se observaron diferencias en los eventos adversos, presión arterial o la frecuencia cardíaca 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.

Alcohol: la ingesta concomitante de alcohol puede influir en el efecto antihipertensivo de carvedilol y causar diversas reacciones adversas. Se ha demostrado que el consumo de alcohol tiene efectos hipotensores agudos, que pueden potenciar el efecto antihipertensivo del carvedilol. Dado que el carvedilol es poco soluble en agua pero se disuelve fácilmente en etanol, la presencia de alcohol podría influir en la velocidad y/o extensión de la absorción intestinal del carvedilol al aumentar su solubilidad. También se ha demostrado que el carvedilol es parcialmente metabolizado por el CYP2E1, una enzima que se sabe que es inducida e inhibida por el alcohol.

Zumo de pomelo: El consumo de una dosis única de 300 ml de zumo de pomelo produjo un aumento de 1,2 veces en el AUC de carvedilol en comparación con el agua. Aunque 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 haya alcanzado una relación dosis-efecto estable

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 cardíaca. 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 cardíaco. 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 cardíaca 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. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

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. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto, aborto y partos prematuros. Además, pueden ocurrir reacciones adversas en el feto y en el neonato (especialmente hipoglicemia, bradicardia). En el período postnatal, en el neonato puede existir un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares.

El tratamiento debería interrumpirse 72- 48 horas antes de la fecha esperada de parto. Si esto no es posible se debe monitorizar al neonato durante las primeras 48- 72 horas de vida.

Lactancia

Carvedilol es lipofílico y de acuerdo a los resultados de los estudios realizados en animales lactantes, carvedilol y sus metabolitos se excretan en la leche materna. En humanos, no se conoce si carvedilol se excreta en leche materna. Carvedilol está contraindicado durante la lactancia, Por lo tanto, en caso de tratamiento con carvedilol, debe interrumpirse la lactancia.

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, las alteraciones visuales, bradicardia y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

(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 $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Bronquitis	Frecuentes
	Neumonía	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Anemia	Frecuentes
	Trombocitopenia	Raras
	Leucopenia	Muy raras
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	hipersensibilidad (reacción alérgica)	Muy raras
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento de peso	Frecuentes
	Hipercolesterolemia	Frecuentes
	Peor control de la glucemia (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente	Frecuentes
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuentes
	Trastornos del sueño	Poco frecuentes
	Pesadillas	Poco frecuentes
	Alucinaciones	Poco frecuentes
	Confusión	Poco frecuentes
	Psicosis	Muy raras
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareos	Muy frecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes
	Presíncope, síncope	Frecuentes
	Parestesias	Poco frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>	Alteraciones de la visión	Frecuentes
	Disminución del lagrimeo (ojo seco)	Frecuentes
	Irritación ocular	Frecuentes
<i>Trastornos cardíacos</i>	Insuficiencia cardíaca	Muy frecuentes
	Bradicardia	Frecuentes
	Hipervolemia (retención de	Frecuentes

	fluido)	
	Bloqueo auriculoventricular	Poco frecuentes
	Angina de pecho	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión	Muy frecuentes
	Hipotensión ortostática	Frecuentes
	trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, la enfermedad vascular periférica, exacerbación de los síntomas la claudicación intermitente y enfermedad de Raynaud)	Frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Disnea	Frecuentes
	Edema pulmonar	Frecuentes
	Asma en pacientes con predisposición	Frecuentes
	Congestión nasal	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas	Frecuentes
	Diarrea	Frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
	Dispepsia	Frecuentes
	Dolor abdominal	Frecuentes
	Estreñimiento	Poco frecuentes
	Boca seca	Raras
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gammaglutamiltransferasa (GGT)	Muy raras
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, psoriasis y lesiones tipo liquen plano),	Poco frecuentes
	Reacciones adversas cutáneas graves (p.e., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	Muy raras
	Alopecia	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Dolor en las extremidades	Frecuentes
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Insuficiencia renal y alteraciones de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente	Frecuentes
	Trastornos de la micción	Frecuentes
	Incontinencia urinaria en mujeres	Muy raras
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Disfunción eréctil	Poco frecuentes

<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia (fatiga)	Muy frecuentes
	Dolor	Frecuentes
	Edema	Frecuentes

(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.

Parada sinoauricular en pacientes predispuestos (por ejemplo, pacientes de edad avanzada o pacientes con bradicardia preexistente, disfunción del nódulo sinoauricular o bloqueo AV).

Hiperhidrosis

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

Una sobredosis puede producir hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, paro sinoauricular y paro cardíaco. También pueden surgir problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, también pueden producirse trastornos de la consciencia y convulsiones generalizadas.

Tratamiento

Además de los procedimientos generales de apoyo, los parámetros vitales deben ser monitorizados y corregidos, si fuera necesario, en unidades de cuidados intensivos y en algunos casos puede ser necesaria la ventilación mecánica.

La absorción de carvedilol en el tracto gastrointestinal puede limitarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y uso de un laxante.

Los pacientes deben colocarse en posición supina. Las contramedidas incluyen:

- para la bradicardia:

atropina 0,5 mg a 2 mg IV; en caso de bradicardia refractaria al tratamiento, debe utilizarse un marcapasos.

- para la hipotensión o el shock

Sustitución del plasma por simpaticomiméticos si es necesario.

El efecto betabloqueante del carvedilol puede reducirse o incluso contrarrestarse de forma dependiente de la dosis mediante la administración IV lenta de simpaticomiméticos ajustados al peso corporal, como isoprenalina, dobutamina, orciprenalina o adrenalina. Si se requiere un efecto inotrópico positivo, puede considerarse la administración de un inhibidor de la fosfodiesterasa, como la milrinona. Si es necesario, puede administrarse glucagón (1 mg a 10 mg IV), seguido potencialmente de una infusión continua de 2 mg a 5 mg/hora.

Si el cuadro de intoxicación se inclina hacia la vasodilatación periférica, se requiere la administración de norfenefrina o norepinefrina con monitorización continua de la circulación.

En caso de broncoespasmo, pueden administrarse beta-simpaticomiméticos (en aerosol, o IV si el efecto es insuficiente) o aminofilina IV en inyección lenta o en perfusión.

En caso de convulsiones, se recomienda la administración IV lenta de diazepam o clonazepam.

Nota importante:

En caso de intoxicación grave con síntomas de shock, el tratamiento con contramedidas debe continuarse durante un tiempo suficientemente prolongado, ya que cabe esperar una prolongación de la semivida de eliminación y una redistribución del carvedilol desde los compartimentos más profundos. La duración del tratamiento con las contramedidas depende de la gravedad de la sobredosis. Las contramedidas deben continuarse hasta que el paciente se estabilice.

El carvedilol no se elimina por diálisis, ya que el fármaco, presumiblemente porque está muy unido a las proteínas plasmáticas, no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: alfa-y beta bloqueantes

Código ATC: C07A G02.

Mecanismo de acción

El carvedilol es un racemato de dos estereoisómeros, R- y S-carvedilol, con propiedades α - y β -bloqueantes concomitantes en el intervalo de dosis terapéuticas. El enantiómero S inhibe de forma competitiva y no selectiva los receptores beta-adrenérgicos, mientras que ambos enantiómeros tienen las mismas propiedades específicas de bloqueo de los receptores alfa1-adrenérgicos. Por tanto, tiene efectos crono-, dromo-, batmo- e inotrópicos negativos sobre el corazón. A concentraciones elevadas, el carvedilol tiene una acción bloqueante de los canales de calcio de débil a moderada. No tiene actividad simpaticomimética intrínseca y (como el propranolol) posee propiedades estabilizadoras de membrana.

Efectos farmacodinámicos

Además de los efectos cardiovasculares causados por el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos que se describen con más detalle a continuación, el carvedilol también reduce la resistencia vascular periférica mediante el bloqueo selectivo de los receptores alfa1-adrenérgicos. Además, su acción bloqueante de los canales de calcio puede aumentar el flujo sanguíneo a determinados lechos vasculares, como la circulación cutánea. A través de su efecto betabloqueante, el carvedilol suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduciendo la liberación de renina y haciendo así más rara la retención de líquidos. Alivia el

efecto hipertensivo de la fenilefrina (un agonista de los receptores adrenérgicos alfa1), pero no el de la angiotensina II. Se ha observado que el carvedilol tiene efectos protectores de órganos que probablemente son atribuibles, al menos en parte, a propiedades adicionales relacionadas con su efecto bloqueador de los receptores adrenérgicos. Posee potentes propiedades antioxidantes asociadas a ambos enantiómeros, y es un eliminador de radicales reactivos del oxígeno. En estudios clínicos que midieron diversos marcadores se observó una disminución del estrés oxidativo durante el tratamiento crónico de pacientes con carvedilol. Además, tiene efectos antiproliferativos en las células musculares lisas vasculares humanas. Durante el tratamiento con carvedilol se mantiene una proporción normal de colesterol HDL-LDL. En pacientes con hipertensión y dislipidemia, se demostró una influencia positiva sobre el perfil lipídico.

Eficacia clínica y seguridad

Los estudios clínicos encontraron los siguientes resultados para el carvedilol:

Hipertensión

El carvedilol disminuye la presión arterial en pacientes hipertensos mediante una combinación de betabloqueo y vasodilatación mediada por alfa1. El efecto antihipertensivo no se acompaña de un aumento de la resistencia periférica total y se mantiene el flujo sanguíneo periférico. La frecuencia cardíaca disminuye moderadamente. La perfusión renal y la función renal permanecen normalmente inalteradas. El carvedilol mantiene el volumen sistólico y reduce la resistencia periférica total.

El carvedilol provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de norepinefrina en pacientes hipertensos.

Cardiopatía isquémica

En pacientes con cardiopatía isquémica, carvedilol presenta un efecto antiisquémico y antianginoso, también en tratamientos a largo plazo. Los estudios sobre el efecto hemodinámico agudo mostraron una reducción de la precarga ventricular (presión de la arteria pulmonar y presión capilar pulmonar) y de la poscarga (resistencia periférica).

Insuficiencia cardíaca crónica

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica de origen isquémico o no isquémico, carvedilol redujo de forma significativa la mortalidad y las tasas de hospitalización, y mejoró los síntomas y la función ventricular izquierda. El efecto de carvedilol es dosis-dependiente.

En un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de gran escala sobre mortalidad (COPERNICUS), 2.289 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave y estable, de origen isquémico o no isquémico, en tratamiento estándar óptimo (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA y, si era necesario, digitálicos y/o vasodilatadores), fueron aleatorizados para recibir carvedilol (1.156 pacientes) o placebo (1.133 pacientes). Los pacientes presentaban disfunción sistólica ventricular izquierda con una fracción de eyección media < 20%. La mortalidad por cualquier causa ajustada a 1 año fue del 12,8% en el grupo de carvedilol, lo que representó una reducción del 35% frente al grupo placebo (19,7%) ($p = 0,00013$). La ventaja del tratamiento con carvedilol en términos de supervivencia fue consistente en todas las subpoblaciones analizadas, incluidos los pacientes de alto riesgo (FE < 20%, rehospitalización frecuente). En el grupo carvedilol fallecieron un 41% menos de pacientes por muerte súbita cardíaca que en el grupo placebo (5,3% frente a 8,9%).

Los objetivos secundarios combinados —mortalidad o hospitalización por insuficiencia cardíaca (reducción del 31%), mortalidad o hospitalización cardiovascular (reducción del 27%) y mortalidad por cualquier causa o hospitalización (reducción del 24%)— fueron todos significativamente menores en el grupo de carvedilol que en el grupo placebo ($p \leq 0,00004$ en todos los casos).

La incidencia de reacciones adversas graves durante el estudio fue menor en el grupo de carvedilol que en el grupo placebo (39% frente a 45,4%). Incluso en la fase de titulación, la insuficiencia cardíaca no empeoró en el grupo tratado con carvedilol en comparación con el grupo placebo.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de carvedilol en niños y adolescentes no se han podido establecer debido al número limitado y al alcance reducido de los estudios disponibles. Estos estudios se centraron en el tratamiento de

la insuficiencia cardíaca pediátrica, que difiere de la enfermedad en adultos tanto en sus características como en su etiología. Aunque diversas investigaciones preliminares y estudios observacionales, incluidos los realizados en insuficiencia cardíaca secundaria a distrofia muscular, han descrito posibles efectos beneficiosos de carvedilol, los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados son contradictorios e inconcluyentes.

Los datos de seguridad de estos estudios muestran que los acontecimientos adversos fueron, en general, comparables entre los grupos tratados con carvedilol y los grupos control. Sin embargo, debido al reducido número de participantes en comparación con los estudios en adultos y a la ausencia de un régimen posológico óptimo para niños y adolescentes, los datos disponibles son insuficientes para establecer un perfil de seguridad pediátrico de carvedilol. Por tanto, el uso de carvedilol en pacientes pediátricos supone un problema de seguridad y no se recomienda debido a la falta de información concluyente sobre la relación beneficio/riesgo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la ingesta de una cápsula de 25 mg, el carvedilol se absorbe rápidamente en sujetos sanos en aproximadamente 1,5 horas (t_{max}) con concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de 21 mcg/L. Tras la ingesta oral, el carvedilol está sujeto a un marcado efecto de metabolismo de primer paso, que da lugar a una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 25% en sujetos varones. El carvedilol es un racemato, y el enantiómero S, con una biodisponibilidad oral absoluta del 15%, parece metabolizarse más rápidamente que el enantiómero R, que tiene una biodisponibilidad oral absoluta del 31%. Las concentraciones plasmáticas máximas del R-carvedilol son aproximadamente el doble que las del S-carvedilol.

Los estudios in vitro han demostrado que el carvedilol es un sustrato del transportador intestinal P-glicoproteína. El papel de la P-glicoproteína en la distribución del carvedilol también se confirmó in vivo en sujetos sanos.

Distribución

El carvedilol es altamente lipofílico y se une aproximadamente en un 95% a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución oscila entre 1,5 y 2 L/kg. En pacientes con cirrosis hepática, el volumen de distribución aumenta.

Biotransformación

En el ser humano, el carvedilol se metaboliza casi completamente por oxidación y conjugación en el hígado a una serie de metabolitos que se excretan principalmente por vía biliar. En animales se ha demostrado la circulación enterohepática.

Se forman 3 metabolitos activos con propiedades betabloqueantes mediante desmetilación e hidroxilación en el anillo fenólico. Los estudios preclínicos demostraron que este efecto es aproximadamente 13 veces más potente para el metabolito 4'-hidroxifenol que para el carvedilol. En comparación con el carvedilol, los 3 metabolitos activos sólo tienen un ligero efecto vasodilatador. Las concentraciones de los 3 metabolitos activos en humanos son aproximadamente 10 veces inferiores a las de la sustancia original. Dos de los metabolitos hidroxycarbazólicos del carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, habiendo demostrado un efecto entre 30 y 80 veces más potente que el carvedilol.

El componente de efecto vasodilatador puede potenciarse en metabolizadores lentos.

Los estudios farmacocinéticos en humanos han revelado que el metabolismo oxidativo del carvedilol es estereoselectivo. Los resultados de un estudio in vitro indicaron que varias isoenzimas del citocromo P450,

incluyendo CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 y CYP1A2, pueden estar implicadas en los procesos de oxidación e hidroxilación.

Los estudios realizados en sujetos sanos y pacientes revelaron que el enantiómero R se metaboliza principalmente por CYP2D6 y el enantiómero S por CYP2D6 y CYP2C9.

Polimorfismo genético

Los resultados de los estudios farmacocinéticos en humanos han revelado que el CYP2D6 desempeña un papel importante en el metabolismo del R- y S-carvedilol. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de R- y S-carvedilol aumentan en los metabolizadores lentos. Se dispone de resultados contradictorios en cuanto a la importancia clínica de este hecho. Por consiguiente, se llegó a la conclusión de que los polimorfismos genéticos relacionados con CYP2D6 sólo tendrían una importancia clínica limitada. Esta conclusión también se ha visto respaldada por la observación de que las diferencias en las propiedades farmacocinéticas debidas a los polimorfismos del CYP2D6 no tuvieron efectos significativos en la reacción farmacodinámica en voluntarios sanos, y que no hubo asociación entre el genotipo o fenotipo del CYP2D6 y la dosis de carvedilol o la tasa de reacciones adversas al fármaco en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Eliminación

Tras una dosis oral única de 50 mg de carvedilol, aproximadamente el 60% de la dosis se secretó en la bilis y se eliminó en las heces en forma de metabolitos en 11 días. Tras una dosis oral única, sólo aproximadamente el 16% de la dosis se excreta en la orina como carvedilol o sus metabolitos. La excreción renal del compuesto original es inferior al 2%. Tras una infusión intravenosa de 12,5 mg de carvedilol, el aclaramiento plasmático en sujetos sanos alcanzó aprox. 600 ml/min y la semivida de eliminación fue de aprox. 2,5 horas.

La semivida de eliminación de una cápsula de 50 mg en los mismos sujetos sanos fue de 6,5 horas, lo que coincide con la semivida de absorción a partir de la cápsula. Tras la administración oral, el aclaramiento corporal total de S-carvedilol es aproximadamente el doble que el de R-carvedilol.

Linealidad/no linealidad

Existe una correlación lineal entre la dosis y las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}).

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

Una investigación de la unión al receptor adrenérgico del carvedilol mediante un ensayo de radioreceptor y la cinética de su enantiómero reveló que ésta era proporcional a la dosis, con una relación lineal plana global entre la respuesta al tratamiento medida mediante un aumento ergométrico de la frecuencia cardíaca y la dosis convertida logarítmicamente, las concentraciones convertidas logarítmicamente del enantiómero S y la unión a los receptores beta1-adrenérgicos. Al igual que otros bloqueantes de los receptores β , existe un desacoplamiento temporal entre la exposición al fármaco y el efecto farmacodinámico, ya que el efecto máximo en términos de frecuencia cardíaca y presión arterial se alcanza después de las concentraciones plasmáticas máximas. Las diferencias en el metabolismo causadas por los distintos genotipos de CYP2D6 dan lugar a variaciones farmacocinéticas significativas, pero no influyen en la frecuencia cardíaca, la presión arterial o las reacciones adversas, probablemente debido a la compensación por metabolitos activos y a una relación concentración-efecto lineal global. En general, las relaciones dosis-efecto y PK-PD de carvedilol se han determinado mediante complejas interacciones entre la cinética y la dinámica específicas de cada enantiómero, la unión a proteínas y la participación de metabolitos activos, como se ha descrito anteriormente en esta sección.

Farmacocinética en situaciones clínicas específicas

Insuficiencia hepática

En un estudio farmacocinético realizado en pacientes con cirrosis hepática se observó que la disponibilidad sistémica (AUC) de carvedilol en pacientes con alteraciones hepáticas era 6,8 veces mayor que en sujetos con un hígado sano. Por lo tanto, carvedilol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente manifiesta (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

En pacientes con hipertensión y alteración renal, el AUC, la semivida de eliminación y las concentraciones plasmáticas máximas no cambian significativamente. La excreción renal del compuesto original disminuye en pacientes con insuficiencia renal, pero los cambios en los parámetros farmacocinéticos son leves. La autorregulación del flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular se mantienen durante el tratamiento a largo plazo con carvedilol. En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, no es necesario ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Carvedilol no se elimina por diálisis, ya que no puede atravesar la membrana de diálisis, probablemente debido a su alta unión a proteínas plasmáticas.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

En un estudio con 24 pacientes japoneses con insuficiencia cardíaca, el aclaramiento de R- y S-carvedilol fue significativamente inferior al esperado inicialmente basándose en los datos de sujetos sanos. Estos resultados indican que la farmacocinética de R- y S-carvedilol puede verse modificada significativamente por la insuficiencia cardíaca.

Población pediátrica

Las investigaciones en niños y adolescentes encontraron un aclaramiento ajustado al peso significativamente mayor en comparación con los adultos.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de carvedilol en pacientes hipertensos no se vio influida significativamente por la edad. En un estudio realizado en pacientes hipertensos de edad avanzada, el perfil de reacciones adversas no fue diferente al de los pacientes más jóvenes. En otro estudio en el que participaron pacientes de edad avanzada con cardiopatía coronaria, no se observaron diferencias en cuanto a las reacciones adversas notificadas en comparación con las notificadas en pacientes más jóvenes. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

Las pruebas estándar no revelaron pruebas de un potencial mutagénico o tumorigénico del carvedilol.

La administración de carvedilol a dosis tóxicas (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 x MRHD) a ratas hembras adultas produjo una disminución de la fertilidad (disminución de la frecuencia de apareamiento, menor número de cuerpos lúteos, menor número de implantes intrauterinos).

En estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos no se observaron efectos teratogénicos del carvedilol. Sin embargo, se produjeron efectos embriotóxicos/foetotóxicos y alteraciones de la fertilidad en conejos a dosis inferiores a las dosis maternotóxicas.

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 y otras manipulaciones

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, Nº Registro 66.923

Carvedilol Teva 25 mg comprimidos EFG, Nº Registro 66.921

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

Julio 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2025