

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carvedilol Zentiva 6,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Carvedilol Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato

Carvedilol Zentiva 6,25 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de lactosa monohidrato.

Carvedilol Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Carvedilol Zentiva 6,25 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color blanco, ovalados, ranurados en ambas caras y marcados con “6.25” en una de las caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Carvedilol Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color blanco, ovalados, ranurados en ambas caras y marcados con “25” en una de las caras. 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 estable de moderada a grave.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Carvedilol Zentiva está disponible en 2 dosis: 6,25 mg y 25 mg.

Posología

##### **Hipertensión esencial**

Carvedilol puede utilizarse para el tratamiento de la hipertensión solo o en combinación con otros antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos. Se recomienda una dosis única diaria, no obstante la dosis única máxima recomendada es de 25 mg y la dosis diaria máxima recomendada es de 50 mg.

### *Adultos*

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg una vez al día durante los dos primeros días. 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 inicial recomendada 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 terapéutica 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**

### *Adultos*

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. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse gradualmente a intervalos de al menos dos semanas. La dosis diaria máxima recomendada es 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**

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca de moderada a grave en combinación con la terapia estándar básica con diuréticos, inhibidores de la ECA, digitálicos y/o vasodilatadores. El paciente debe estar clínicamente estable (sin cambios en el grupo NYHA, sin hospitalización debido a insuficiencia cardiaca) y la terapia básica debe estabilizarse durante al menos 4 semanas antes del tratamiento. Además, 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.).

La dosis inicial es de 3,125 mg dos veces al día durante dos semanas. Si la dosis inicial se tolera bien, la dosis de carvedilol puede aumentarse en intervalos no inferiores a dos semanas, inicialmente hasta 6,25 mg dos veces al día, a continuación 12,5 mg dos veces al día seguido de 25 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis se aumente 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, siempre que la insuficiencia cardiaca no sea 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 o 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 tras el comienzo del tratamiento con carvedilol o al aumentar 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 una excesiva vasodilatación (ej.: 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 aumentando la dosis del diurético, mientras que la dosis de carvedilol no debería ser aumentada hasta que el paciente esté estable. 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. Incluso en estos casos, el escalado de la dosis de carvedilol a menudo puede continuarse con éxito.

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 gradualmente 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 en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática moderada*

Puede requerirse un ajuste de la dosis.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la eficacia de carvedilol en niños y adolescentes menores a 18 años.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de carvedilol y deben ser vigilados más 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).

#### Forma de administración

No es necesario tomar los comprimidos con las comidas. No obstante, se recomienda que los pacientes con insuficiencia cardíaca tomen carvedilol con alimentos para reducir la velocidad de absorción y reducir el riesgo de hipotensión ortostática.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia cardíaca inestable/descompensada de la clase IV según la NYHA que precise el tratamiento con inotrópicos intravenosos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción bronquial (ver sección 4.4).
- Disfunción hepática clínicamente evidente.
- Antecedentes de broncoespasmo o Asma.
- Embolia pulmonar grave.
- Enfermedad cardíaca pulmonar.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que haya un marcapasos permanente).
- Bradicardia grave (<50 latidos por minuto).
- Shock cardiogénico.
- Enfermedad del nodo sinusal (incluido el bloqueo del nodo sino-auricular).
- Hipotensión grave (presión sistólica <85 mmHg).
- Acidosis metabólica.
- Angina de Prinzmetal.
- Feocromocitoma no tratado.
- Alteraciones circulatorias arteriales periféricas graves.
- Tratamiento concomitante intravenoso con verapamilo o diltiazem u otros antiarrítmicos (ver sección 4.5).
- Terapia concomitante con inhibidores MAO (excepción: inhibidores MAO-B)
- Lactancia

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

#### Hipertensión

Carvedilol Zentiva puede usarse de forma esencial sólo o en combinación con otros agentes hipotensores, especialmente con diuréticos tiazídicos. Si hay un (pre)-tratamiento con diuréticos, se recomienda interrumpir brevemente, si es posible, antes de comenzar el tratamiento con Carvedilol Zentiva, si es necesario, para evitar la caída potencial excesiva en la presión arterial.

Dado que la experiencia clínica es limitada, Carvedilol Zentiva no se debe administrar en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, síntomas del bloqueo de rama, tendencia a la reducción de la presión arterial al cambiar de posición (ortostasis), trastornos cardíacos inflamatorios agudos, hemodinámica relevante obstrucción de las válvulas cardíacas o del tracto de salida, enfermedad arterial periférica terminal, así como tratamiento concomitante con el antagonista de los receptores  $\alpha_1$  o el agonista de los receptores  $\alpha_2$ .

Si, en casos excepcionales justificados, se usa Carvedilol Zentiva y clonidina al mismo tiempo, la clonidina solo se puede detener en pasos si el tratamiento con Carvedilol Zentiva se ha finalizado unos días antes.

#### Insuficiencia cardíaca congestiva crónica

Carvedilol debe administrarse principalmente en combinación con la terapia estándar para la insuficiencia cardíaca que consiste en diuréticos, inhibidores de la ECA, digitálicos y/o vasodilatadores. El tratamiento con carvedilol debe iniciarse solamente si el paciente está estabilizado con la terapia básica convencional durante al menos 4 semanas. Los pacientes descompensados deben ser re-compensados. Los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA  $\geq$  III), depleción de sal y volumen (por ejemplo dosis altas de terapia diurética), personas de edad avanzada ( $\geq$ 70 años) o pacientes con presión arterial baja (presión sistólica  $<$ 100 mmHg), 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 debida a una excesiva vasodilatación se trata inicialmente reduciendo la dosis del diurético. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de cualquier inhibidor de la ECA. Si fuera necesario, la dosis de carvedilol, puede posteriormente reducirse o interrumpirse temporalmente. La dosis de carvedilol no debería ser aumentada de nuevo hasta que los síntomas debidos a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca o a una vasodilatación estén bajo control.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el empeoramiento de la insuficiencia o la retención de líquidos pueden ocurrir durante el escalado de dosis de carvedilol. Si estos síntomas ocurren, deben incrementarse los diuréticos, y la dosis de carvedilol no debe avanzarse hasta que se establezca de nuevo la estabilidad clínica. Ocasionalmente, puede requerirse una dosis de carvedilol más baja o, en casos raros, discontinuar temporalmente el tratamiento con carvedilol. Tales episodios no impiden que el ajuste de dosis posterior de carvedilol sea satisfactorio. Debido al efecto negativo sobre la conducción AV, el carvedilol debe usarse con precaución en pacientes con bloqueo AV grado I. Carvedilol debe usarse con precaución en combinación con glucósidos digitálicos, ya que ambos fármacos disminuyen la conducción AV (ver sección 4.5).

#### Función renal en insuficiencia cardíaca congestiva

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal con el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y presión arterial baja (PA sistólica  $<$ 100 mm Hg), cardiopatía isquémica y aterosclerosis generalizada, y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con insuficiencia cardíaca y con estos factores de riesgo, debe monitorizarse la función renal mientras se ajusta la dosis de carvedilol. Si se produce un empeoramiento significativo de la función renal, deberá reducirse la dosis de carvedilol o interrumpirse la terapia.

#### Disfunción ventricular izquierda tras infarto agudo de miocardio

Tras el inicio del tratamiento con carvedilol, el paciente debe estar clínicamente estable y haber recibido un inhibidor de la ECA al menos en las 48 horas previas y la dosis de inhibidor de la ECA debe haber sido estable al menos en las 24 horas previas.

Debido a que solo existe una experiencia clínica limitada para el uso de carvedilol en pacientes con angina de pecho inestable, se debe usar solo con precaución en el caso de estos síntomas.

#### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En pacientes con una tendencia a broncoespasmo, puede aparecer dificultad respiratoria como resultado de un posible aumento de la resistencia de las vías respiratorias. Por lo tanto, los pacientes con enfermedades respiratorias con componentes broncoespásticos no deben ser tratados con carvedilol (ver sección 4.3).

#### Diabetes

Debe tomarse precaución en la administración de carvedilol en pacientes con diabetes mellitus, ya que puede estar asociado con un empeoramiento del control de la glucosa en sangre o enmascarar o atenuar los síntomas y signos tempranos de una hipoglucemia aguda. Por lo tanto, se requiere una monitorización estrecha de los pacientes diabéticos tratados con carvedilol, mediante mediciones regulares de la glucemia al principio del tratamiento y cuando se cambie la dosis. La terapia antidiabética deberá ser ajustada según sea necesario (ver sección 4.5).

Además, con ayuno estricto, es necesaria una supervisión médica cuidadosa de la concentración de glucosa en sangre (ver sección 4.5).

Los betabloqueantes pueden aumentar la resistencia a la insulina y enmascarar los síntomas de la hipoglucemia. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que los vasodilatadores beta-bloqueantes como el carvedilol tienen una acción más favorable en los perfiles de glucosa y lípidos.

#### Enfermedad vascular periférica y fenómeno de Raynaud

Carvedilol debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica (como fenómeno Raynaud) ya que los beta-bloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de la insuficiencia arterial.

#### Tirotoxicosis

Carvedilol puede enmascarar los signos y síntomas de la tirotoxicosis.

#### Anestesia y cirugía mayor

Se debe tener precaución en pacientes sometidos a cirugía general, debido a los efectos sinérgicos inotrópicos negativos de carvedilol y fármacos anestésicos. Los beta-bloqueantes reducen el riesgo de arritmias en anestesia, sin embargo, pueden aumentar también el riesgo de hipotensión. Estudios más recientes, sin embargo sugieren un beneficio de los beta-bloqueantes en la prevención de la morbilidad cardíaca peroperatoria y en la reducción de la incidencia de complicaciones cardiovasculares.

#### Bradicardia

Carvedilol puede inducir bradicardia. Si la frecuencia de pulsaciones del paciente desciende a menos de 55 latidos/minuto, y aparecen los síntomas asociados a bradicardia, deberá reducirse la posología de carvedilol.

#### Hipersensibilidad

Se debe tener cuidado en la administración de carvedilol a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves y en aquellos sometidos a terapia de desensibilización ya que los beta-bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

#### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves, como necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y síndrome de Stevens Johnson (SJS), durante el tratamiento con carvedilol (ver también sección 4.8). El

carvedilol debe suspenderse permanentemente en pacientes con reacciones cutáneas graves que posiblemente se puedan atribuir a carvedilol.

### Psoriasis

Se debe tener precaución al prescribir betabloqueantes a pacientes con psoriasis ya que las reacciones cutáneas pueden agravarse.

Los pacientes con antecedentes de psoriasis asociada con la terapia con beta-bloqueantes deben tomar carvedilol solamente tras considerar la relación beneficio-riesgo.

### Uso concomitante de bloqueantes de canales de calcio o de otros antiarrítmicos

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, como verapamilo o diltiazem, o con otros fármacos antiarrítmicos, específicamente amiodarona, será necesario monitorizar la presión arterial y el ECG. Se debe evitar la administración concomitante por vía intravenosa (ver sección 4.5).

### Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, el tratamiento con un agente alfa- bloqueante debe iniciarse antes de la utilización de cualquier agente beta-bloqueante. Aunque carvedilol tiene tanto actividades farmacológicas alfa como beta bloqueantes, no hay experiencia con su uso de esta condición. Por lo tanto, debe tener precaución en la administración de carvedilol a pacientes con sospecha de feocromocitoma.

### Variante de la angina de Prinzmetal

Los agentes con actividad beta bloqueante no selectiva pueden provocar dolor en el pecho, en pacientes con variante de la angina de Prinzmetal. No existe experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa-bloqueante de carvedilol puede prevenir tales síntomas. Carvedilol está contraindicado en pacientes diagnosticados con la variante de la angina de Prinzmetal (ver sección 4.3). Se debe tener precaución en la administración de carvedilol a pacientes con sospecha de la variante de la angina de Prinzmetal.

### Lentes de contacto

Los portadores de lentes de contacto deben usarlas teniendo en cuenta la posibilidad de que ocurra reducción de lagrimeo.

### Síndrome de retirada

No se debe interrumpir el tratamiento con carvedilol bruscamente, particularmente en pacientes que sufren enfermedad cardíaca isquémica. El tratamiento con carvedilol debe ser interrumpido de forma gradual durante un periodo de dos semanas, por ejemplo mediante la reducción de la dosis diaria a la mitad cada tres días. Si es necesario, al mismo tiempo se puede iniciar terapia de sustitución para prevenir exacerbación de angina de pecho.

### Uso como agente de dopaje

El uso de carvedilol puede conducir a resultados positivos en los controles de dopaje. El uso de carvedilol como agente dopante puede poner en peligro la salud.

Los pacientes que se sepa que son metabolizadores lentos de CYP2D6, deben ser cuidadosamente monitorizados durante el inicio del tratamiento (ver sección 5.2).

### Población pediátrica

Carvedilol no está recomendado su uso en niños y adolescentes menores de 18 años porque no hay suficientes datos de seguridad.

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden ser susceptibles de los efectos de carvedilol y deben ser monitorizados más cuidadosamente.

#### Lactosa monohidrato

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

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

#### Interacciones farmacocinéticas

##### *Efecto del carvedilol en la farmacocinética de otros medicamentos:*

Carvedilol es tanto sustrato como inhibidor de la glicoproteína-P. Por tanto, la biodisponibilidad de fármacos transportados por la glicoproteína-P puede incrementarse con la administración concomitante con carvedilol. Además, la biodisponibilidad de carvedilol puede modificarse por inductores o inhibidores de la glicoproteína-P.

#### Digoxina

En algunos estudios con sujetos sanos y pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha demostrado un aumento en la exposición de digoxina de hasta un 20%. El efecto fue mayor en pacientes masculinos que en pacientes femeninas. Se recomienda una monitorización más estrecha del nivel de digoxina al iniciar, ajustar o suspender el uso de carvedilol (ver sección 4.4). Carvedilol no tiene efecto administrada por vía intravenosa de digoxina.

#### Ciclosporina

En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral experimentaron un incremento de la concentración plasmática de ciclosporina tras la iniciación del tratamiento con carvedilol. Parece que el carvedilol aumenta la disponibilidad de ciclosporina administrada por vía oral en aproximadamente 10 - 20%. Para intentar mantener el nivel terapéutico de ciclosporina dentro de los niveles terapéuticos, fue necesario reducir la dosis de ciclosporina un 10-20% la dosis de ciclosporina en estos pacientes. Se desconoce el mecanismo de interacción, pero podría estar asociado con la inhibición de la actividad de la glicoproteína-P intestinal. Debido a la amplia variabilidad de los niveles individuales de ciclosporina se recomienda monitorizar cuidadosamente la concentración de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con carvedilol y ajustar la dosis de ciclosporina adecuadamente. No es esperable una interacción entre la administración de ciclosporina vía intravenosa y el tratamiento concomitante con carvedilol.

##### *Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de carvedilol*

#### *Medicamentos inductores o inhibidores de enzimas del citocromo P-450*

Aquellos pacientes que reciban medicamentos que inducen (p.ej. rifampicina y barbitúricos) o inhiben (p.ej. cimetidina, ketoconazol, fluoxetina, haloperidol, verapamilo, eritromicina) enzimas del citocromo P450 han de monitorizarse estrechamente durante el tratamiento concomitante con carvedilol, ya que las concentraciones séricas de carvedilol pueden reducirse por inductores enzimáticos e incrementarse por inhibidores.

Los inhibidores así como los inductores de CYP2D6 y CYP2C9 pueden modificar estereoselectivamente el metabolismo sistémico y/o presistémico de carvedilol, llevando a un incremento o disminución de concentraciones plasmáticas de (R)- y (S)-carvedilol. Algunos ejemplos observados en pacientes o en sujetos sanos se mencionan a continuación, pero la lista no es exhaustiva.

#### *Cimetidina*

La cimetidina, la hidralazina y el alcohol pueden aumentar la disponibilidad sistémica de carvedilol porque reducen su metabolización hepática por medio de la inhibición enzimática. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a estos pacientes con la administración concomitante.

### *Rifampicina*

En un estudio con 12 sujetos sanos, la disponibilidad de carvedilol con la administración concomitante de rifampicina disminuyó aproximadamente un 60% y consecuentemente se observó un descenso del efecto de carvedilol sobre la presión arterial sistólica. Se desconoce el mecanismo de interacción pero puede ser debido a la inducción de la glicoproteína-P en el intestino por la rifampicina dando lugar a un descenso de la absorción intestinal de carvedilol. Se recomienda un estrecho de seguimiento de la actividad beta-bloqueante en los pacientes que reciben una administración concomitante de carvedilol y rifampicina.

### *Amiodarona*

Un estudio *in vitro* con microsomas hepáticos humanos ha demostrado que la amiodarona y la desetilamiodarona inhiben la oxidación de (R)- y (S)- carvedilol. La concentración mínima de (S)-carvedilol aumentó significativamente en un factor de 2,2 en pacientes con insuficiencia cardíaca que recibieron carvedilol y amiodarona juntos en comparación con los pacientes que recibieron carvedilol en monoterapia. El efecto sobre (S)-carvedilol se atribuyó a la desetilamiodarona, un metabolito de la amiodarona, que es un fuerte inhibidor de CYP2C9. Se recomienda un seguimiento de la actividad beta-bloqueante en pacientes tratados con la combinación de carvedilol y amiodarona.

### *Fluoxetina y paroxetina*

La administración concomitante de carvedilol y fluoxetina, un fuerte inhibidor de CYP2D6, en un estudio cruzado, aleatorizado en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca, produjo la inhibición estereoselectiva del metabolismo de carvedilol con un incremento del 77% en AUC medio del enantiomero R(+) y un aumento estadísticamente no significativo en el AUC medio del enantiomero (S) en un 35% en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias en los acontecimientos adversos, presión arterial o frecuencia cardíaca, entre los grupos de tratamiento. Se ha estudiado el efecto de una dosis única de paroxetina, un fuerte inhibidor de CYP2D6, en la farmacocinética de carvedilol en 12 voluntarios sanos después de la administración oral única. No se observaron efectos clínicos en estos voluntarios sanos, a pesar de un incremento significativo de (R)- y (S)- carvedilol.

## Interacciones Farmacodinámicas

### *Insulina y antidiabéticos orales*

Pueden verse potenciados los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los antidiabéticos orales por los receptores beta-bloqueantes. Los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente taquicardia). Por tanto se recomienda la monitorización regular de los niveles de glucosa sanguínea usando insulina o antidiabéticos orales (ver sección 4.4).

### *Agentes reductores de catecolaminas*

Aquellos pacientes que utilicen tanto agentes con propiedades betabloqueantes como un fármaco que pueda disminuir catecolaminas (p.ej. reserpina, guanitidina, metildopa, guanfacina e inhibidores de monoamino oxidasa, excepto inhibidores de la MAO-B) deben observarse estrechamente para signos de hipotensión y/o bradicardia grave.

### *Digoxina*

El uso combinado de beta-bloqueantes y digoxina puede resultar en una prolongación aditiva del tiempo de conducción atrioventricular (AV).

### *Bloqueantes de los canales de calcio de verapamilo, o del tipo diltiazem, amiodarona y otros antiaritmicos.*

Se han observado casos aislados de trastornos de la conducción, rara vez con una alteración hemodinámica, en pacientes que toman carvedilol y diltiazem (oral), verapamilo y / o amiodarona. Al igual que con otros beta-bloqueantes, debe llevarse a cabo una cuidadosa monitorización de la frecuencia cardíaca y el ritmo cardíaco (ECG) y la presión arterial cuando se coadministran bloqueantes de los canales de calcio, del tipo verapamilo y diltiazem, ya que se incrementa el riesgo de trastornos de la conducción AV o el riesgo de

insuficiencia cardiaca (efecto sinérgico) (ver sección 4.4).. Debe realizarse una monitorización estrecha cuando se co administren carvedilol, y cualquier antiarrítmico de clase I o amiodarona (oral). Se han notificado, poco después de la iniciación del tratamiento con beta bloqueantes, bradicardia, paro cardiaco y fibrilación ventricular, en pacientes que reciben amiodarona. Existe el riesgo de insuficiencia cardiaca en el caso de terapia intravenosa concomitante de antiarrítmicos de clase Ia o Ic.

#### *Clonidina*

La administración concomitante de clonidina con agentes con propiedades beta bloqueantes puede potenciar la presión arterial y efectos de descenso de la frecuencia cardiaca.

Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con agentes con propiedades beta-bloqueantes y clonidina, el agente beta-bloqueante, debe ser el primero en retirarse. El tratamiento con clonidina puede entonces suspenderse varios días más tarde mediante una disminución paulatina de la dosis.

#### *Otros agentes antihipertensivos*

Al igual que con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol puede potenciar los efectos de otros fármacos administrados de forma concomitante que son antihipertensivos en la acción (por ejemplo, los antagonistas del receptor alfa-1) o que producen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos, tales como los barbitúricos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, agentes vasodilatadores y alcohol.

#### *Anestésicos por vía inhalatoria*

Se recomienda una monitorización cuidadosa de los signos vitales durante la anestesia debido a los efectos sinérgicos inotrópico negativo e hipotensor de carvedilol y fármacos anestésicos (ver sección 4.4)

#### *AINEs*

El uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs) y betabloqueantes adrenérgicos puede resultar en un incremento de la presión arterial y un empeoramiento en el control de la presión arterial.

#### *Broncodilatadores beta-agonistas*

Los beta-bloqueantes no cardioselectivos se oponen a los efectos brocodilatadores de broncodilatadores beta-agonistas. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los pacientes.

#### *Dihidropiridinas*

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

#### *Nitratos*

Efectos hipotensores aumentados.

#### *Estrógenos y corticosteroides*

El efecto antihipertensivo de carvedilol se ve reducido debido a la retención de agua y de sodio.

#### *Simpaticomiméticos con efectos alfamiméticos y betamiméticos*

Riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.

#### *Ergotamina*

Aumento de la vasoconstricción.

#### *Bloqueantes neuromusculares*

Aumento del bloqueo neuromuscular.

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

### Embarazo

No hay experiencia clínica adecuada con carvedilol en mujeres embarazadas.

Los estudios experimentales en animales han mostrado toxicidad para la reproducción(ver sección 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 e inmaduros. Además, pueden ocurrir reacciones adversas en el feto y en el neonato (especialmente hipoglucemia, bradicardia, depresión respiratoria e hipotermia). En el período postnatal, en el neonato puede haber un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. El tratamiento debe ser interrumpido 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

Estudios llevados a cabo en animales lactantes, demostraron que carvedilol y/o sus metabolitos son excretados y acumulados en la leche materna de ratas. La excreción de carvedilol en leche materna no se ha investigado en humanos.. Por tanto, la lactancia está contraindicada durante la administración de carvedilol.

#### Fertilidad

En estudios con animales, hubo alteraciones en la fertilidad femenina después del tratamiento con carvedilol (ver sección 5.3)

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

No se han realizado estudios sobre los efectos de carvedilol sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinas.

Debido a distintas reacciones (p.ej. mareo, cansancio) la habilidad para conducir, utilizar maquinaria, o trabajar sin apoyo firme, puede deteriorarse. Esto afecta particularmente al inicio del tratamiento, tras incrementos de dosis, en el cambio de tratamiento, y en combinación con alcohol.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### a) Resumen del perfil de seguridad

La frecuencia de las reacciones adversas no es dosis dependiente, a excepción de mareo, alteraciones visuales y bradicardia.

#### b) Lista tabulada de reacciones adversas

El riesgo de la mayoría de reacciones adversas asociadas a carvedilol es similar en todas las indicaciones. Las excepciones se describen en la subsección (c).

Las siguientes tablas resumen las reacciones adversas de carvedilol divididas en grupos de acuerdo a la terminología MedDRA junto con su frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La Tabla 1 resume los efectos adversos que se han comunicado con el uso de carvedilol en estudios relevantes para las siguientes indicaciones: insuficiencia cardíaca crónica, disfunción ventricular izquierda después de infarto agudo de miocardio, presión arterial alta y tratamiento a largo plazo de angina de pecho crónica.

**Tabla 1. Reacciones adversas en ensayos clínicos**

<b>Clasificación MedDRA órgano-sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efecto adverso</b>
--	-------------------	-----------------------

<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuentes	Bronquitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Frecuente	Anemia
	Raro	Trombocitopenia
	Muy raro	Leucopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Muy raro	Hipersensibilidad (reacción alérgica)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Frecuentes	Aumento de peso, hipercolesterolemia, alteración del control de la glucemia (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes mellitus pre-existente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuentes	Depresión, estado deprimido
	Poco frecuente	Trastornos del sueño, pesadillas, alucinaciones, confusión
	Muy raros	Psicosis
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes	Mareo, dolor de cabeza
	Frecuentes	Presíncope, síncope
	Poco frecuentes	Parestesia
<b>Trastornos oculares</b>	Frecuentes	Alteración visual, reducción del lagrimeo (ojo seco), irritación ocular
<b>Trastornos cardiacos</b>	Muy frecuentes	Insuficiencia cardiaca
	Frecuentes	Bradicardia, hipervolemia, retención de líquidos
	Poco frecuentes	Bloqueo atrioventricular, angina de pecho
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuente	Hipotensión
	Frecuente	Hipotensión ortostática, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de claudicación intermitente y fenómeno de Reynaud)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuentes	Disnea, edema pulmonar, asma, en pacientes predispuestos
	Raro	Congestión nasal
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuentes	Nausea, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal
	Poco frecuentes	Estreñimiento
	Raros	Boca seca
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Muy raros	Incremento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma glutamiltransferasa-(GGT)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Poco frecuentes	Reacciones de la piel (p.ej. exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, psoriasis y lesiones de piel como liquen plano)
	Frecuencia no conocida	Reacciones adversas cutáneas

		graves (p.ej. eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica), alopecia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Frecuente	Dolor articular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Frecuentes	Fallo renal y anomalías en la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente, trastornos de la micción
	Muy raro	Incontinencia urinaria en mujeres
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Poco frecuente	Disfunción erectil
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuente	Astenia (fatiga)
	Frecuente	Dolor

(c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Mareo, síncope, dolor de cabeza y astenia son normalmente leves y es más probable que ocurran al inicio del tratamiento.

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

La insuficiencia cardiaca es un acontecimiento adverso notificado en pacientes tratados tanto con placebo como con carvedilol (14.5 % y 15.4% respectivamente, en pacientes con disfunción ventricular izquierda seguida de un infarto agudo de miocardio).

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en terapia con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, con baja tensión arterial, enfermedad cardíaca isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. (Ver sección 4.4).

Como efecto de clase, los bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos pueden causar que se manifieste una diabetes latente, que una diabetes manifiesta se agrave, y que se altere la contra-regulación de la glucemia.

Carvedilol puede causar incontinencia urinaria en mujeres que se resuelve con la suspensión de la medicación.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas y signos

Una sobredosis puede producir hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden surgir problemas respiratorios, broncoespasmo, vómitos, disminución de la consciencia y convulsiones generalizadas.

### Tratamiento

Además del tratamiento general de soporte, deben monitorizarse las constantes vitales y corregirse, en caso necesario, en una unidad de cuidados intensivos. Puede ser necesario realizar ventilación mecánica. Se pueden tomar las siguientes medidas de soporte:

La absorción de carvedilol en el tracto gastrointestinal se puede reducir mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y mediante purga.

El paciente debe ser llevado a una posición supina.

#### *Antídotos disponibles:*

Atropina puede usarse en casos de bradicardia excesiva (0,5 - 2 mg por vía intravenosa). En caso de bradicardia refractaria, se debe implantar un marcapasos.

Para hipotensión o shock, se debe hacer un reemplazo de plasma y, si es necesario, usar simpaticomiméticos.

El efecto betabloqueante del carvedilol se puede reducir y, si es necesario, antagonizar con administración vía intravenosa de simpaticomiméticos dosificados según el peso corporal, p. ej., isoprenalina, dobutamina, orciprenalina o adrenalina. Si es necesario un efecto inotrópico positivo, se puede considerar la administración de un inhibidor de fosfodiesterasa, por ejemplo, milrinona. Si es necesario, se puede usar glucagón intravenoso: inicialmente 1 - 10 mg por vía intravenosa seguido, en caso necesario, de una perfusión lenta de 2 - 5 mg/hora (para mantener la función cardiovascular).

Si se requiere efecto inotrópico positivo, deben considerarse los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE).

Si la vasodilatación periférica domina el perfil de intoxicación, entonces se debe administrar norfenefrina, noradrenalina o etilefrina con una continua monitorización de la circulación.

Para el tratamiento de broncoespasmo, deben administrarse beta-simpaticomiméticos (en forma de aerosol o si no se produce el efecto adecuado, por vía intravenosa) o teofilina o aminofilina pueden administrarse por vía intravenosa. En el caso de convulsiones, se recomienda una inyección intravenosa lenta de diazepam o clonazepam.

Nota: En caso de sobredosis grave con síntomas de shock, el tratamiento de soporte debe continuarse durante un período suficientemente largo hasta que la condición del paciente se haya estabilizado, puesto que se espera una prolongación de la vida media de eliminación y redistribución de carvedilol desde compartimentos más profundos.

Carvedilol se une fuertemente a proteínas. Por tanto, no puede ser eliminado por diálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes beta-bloqueantes, alfa-y beta-bloqueantes y alfa-bloqueantes  
Código ATC: C07AG02.

#### Mecanismo de acción

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

Carvedilol carece de actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). Como propranolol, tiene propiedades estabilizantes de membrana.

Carvedilol tiene propiedades antioxidantes y puede inhibir el efecto de los radicales libres de oxígeno. Las propiedades antioxidantes de carvedilol y sus metabolitos se demostraron en estudios en animales *in vitro* e *in vivo* y en algunos tipos de células humanas *in vitro*.

Carvedilol es una mezcla racémica de dos estereoisómeros. En modelos animales, se vio que ambos enantiómeros presentan actividad bloqueante de los receptores alfa-adrenérgicos. El bloqueo no-- selectivo de los adrenoreceptores beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub> se atribuyen principalmente al enantiómero S (-).

Carvedilol no tiene efecto negativo en el perfil de lípidos séricos o electrolitos. Se mantiene una relación normal entre HDL (lipoproteínas de alta densidad) y LDL (lipoproteínas de baja densidad).

### Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos han demostrado los siguientes resultados para carvedilol:

#### *Hipertensión*

El carvedilol reduce la presión sanguínea en pacientes hipertensos debido a una combinación de beta-bloqueantes y vasodilatación modulada  $\alpha_1$ . En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica, como se observa con agentes beta-bloqueantes puros. La frecuencia cardíaca está ligeramente disminuida. El volumen sistólico permanece inalterado. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionamiento renal permanecen inalterados, así como el flujo sanguíneo periférico, por tanto es raro ver extremidades frías, que se observan frecuentemente con beta-bloqueantes. En pacientes hipertensos, carvedilol aumenta las concentraciones plasmáticas de norepinefrina.

#### *Enfermedad isquémica del corazón*

En tratamientos prolongados en pacientes con angina, carvedilol ha demostrado tener propiedades anti-isquémicas y aliviar el dolor. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga (presión arterial pulmonar y presión capilar pulmonar) y la poscarga ventricular (resistencia periférica). En pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca congestiva, carvedilol tiene un efecto favorable sobre la hemodinámica y la fracción de eyección y el tamaño del ventrículo izquierdo.

#### *Insuficiencia cardíaca crónica*

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica isquémica o no isquémica, el carvedilol redujo significativamente la mortalidad y la tasa de hospitalización y mejoró los síntomas y la función ventricular izquierda. El efecto del carvedilol depende de la dosis

En un gran estudio internacional doble ciego controlado con placebo de mortalidad multicéntrica (COPERNICUS), se estudiaron 2.289 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable severa con origen isquémico o no isquémico, que ya habían recibido una terapia estándar optimizada (p. Ej., Con diuréticos, inhibidores de la ECA, digital y / o vasodilatadores necesarios) y se asignaron al azar a carvedilol (1156 pacientes) o placebo (1133 pacientes). Los pacientes sufrían de una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección media de <20%. La mortalidad global con respecto a 1 año fue del 12.8% para el grupo de carvedilol, 35% menor que en el grupo de placebo en 19.7% ( $p = 0.00013$ ). La ventaja en términos de supervivencia de los pacientes fue constante bajo la terapia con carvedilol en todas las subpoblaciones investigadas, como los pacientes de alto riesgo (FE <20%, rehospitalización frecuente). En el grupo de carvedilol, el 41% menos de los pacientes murió por muerte súbita (5.3% versus 8.9%) que en el grupo de placebo.

La mortalidad secundaria combinada o la hospitalización secundaria a insuficiencia cardíaca (reducción del 31%), la mortalidad o la hospitalización cardiovascular (reducción del 27%) y la mortalidad o hospitalización independientemente de la causa (reducción del 24%) fueron significativamente menores en el grupo de carvedilol que en el grupo placebo (todos  $p \leq 0.00004$ ).

La incidencia de efectos adversos graves durante el estudio fue menor en el grupo de carvedilol que en el grupo de placebo (39.0% versus 45.4%). También en la fase de titulación, no hubo una incidencia más frecuente de deterioro de la insuficiencia cardíaca en el grupo de carvedilol en comparación con el grupo de placebo.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Después de tomar una cápsula de 25 mg, en sujetos sanos, el carvedilol se absorbe rápidamente después de aproximadamente 1 hora y media ( $t_{max}$ ) con una concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de 21 mg/l. Después de la dosis, el carvedilol experimenta una marcada metabolización de primer paso, que produce una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 25% en sujetos masculinos. Carvedilol es un racemato y el enantiómero (*S*)-(-), con una biodisponibilidad oral absoluta del 15%, parece descomponerse más rápidamente que el enantiómero (*R*)-(+), que tiene una disponibilidad oral absoluta del 31%. La concentración plasmática máxima de (*R*)-carvedilol es aproximadamente el doble que la del (*S*)-carvedilol.

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

### Distribución

El carvedilol es muy lipofílico, se une en un 95% a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución se encuentra entre 1,5 y 2 l/kg. El volumen de distribución aumenta en pacientes con cirrosis hepática.

### Biotransformación

Carvedilol se metaboliza ampliamente en el hígado por oxidación y conjugación en varios metabolitos, que se eliminan principalmente en la bilis. Una circulación enterohepática ha sido probada en animales. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen tres metabolitos activos con actividad betabloqueante. 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. Sin embargo, las concentraciones del metabolito en humanos son 10 veces más bajas que las de carvedilol. Dos de los metabolitos hidroxycarbazol de carvedilol son potentes antioxidantes, con una potencia comparada de 30 a 80 veces mayor que carvedilol.

Con los metabolizadores lentos, los componentes de acción vasodilatadora pueden reforzarse.

Los estudios farmacocinéticos en humanos han demostrado que el metabolismo oxidativo del carvedilol es estereoselectivo. Los resultados de un estudio *in vitro* permitieron concluir que diversas isoenzimas del citocromo P450, incluyendo CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 y CYP1A2, pueden estar involucradas en los procesos de oxidación e hidroxilación.

Los estudios con sujetos y pacientes mostraron que el enantiómero (*R*) se metaboliza predominantemente por CYP2D6 y el enantiómero (*S*) se metaboliza predominantemente por CYP2D6 y CYP2C9.

### *Polimorfismo genético*

Los resultados de estudios farmacocinéticos en humanos mostraron que CYP2D6 juega un papel importante en el metabolismo de (*R*) - y (*S*) carvedilol. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas

de (R) - y (S) carvedilol se incrementan con metabolizadores lentos. En términos de importancia clínica, hay falta de uniformidad en los resultados.

### Eliminación

Después de tomar una dosis única de 50 mg de carvedilol, aproximadamente el 60% de la dosis se secreta a la bilis y en 11 días se excreta como metabolitos con las heces. Después de una dosis única, solo aproximadamente el 16% se excreta en la orina en forma de carvedilol o sus metabolitos. La eliminación renal del principio activo inalterado fue menor al 2%. Después de la infusión intravenosa de 12,5 mg de carvedilol, la depuración plasmática en los sujetos alcanzó alrededor de 600 ml/min, y la vida media de eliminación fue de aproximadamente 2,5 horas.

La semivida de eliminación de una cápsula de 50 mg fue de 6,5 horas en los mismos sujetos, lo que también corresponde a la vida media de absorción de la cápsula. Después de tomar la dosis, la eliminación de (S)-carvedilol de todo el cuerpo es aproximadamente el doble que la del (R)-carvedilol.

### Linealidad / no linealidad

Existe una correlación lineal entre la dosis y la concentración plasmática máxima  $C_{max}$ .

### Relaciones farmacocinéticas / farmacodinámicas

#### *Pacientes con deterioro de la función hepática*

Un estudio farmacocinético en pacientes con cirrosis hepática mostró que la disponibilidad sistémica (AUC) de carvedilol en pacientes con trastornos de la función hepática se incrementó en un factor de 6,8 en comparación con sujetos con un hígado sano. Por lo tanto, el carvedilol está contraindicado en pacientes con trastornos de la función hepática clínicamente manifiestos (ver sección 4.3).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con hipertensión e insuficiencia renal, los valores de AUC, la semivida de eliminación y la concentración plasmática máxima no cambian significativamente. La eliminación renal del principio activo inalterado se reduce en pacientes con insuficiencia renal; los cambios en los parámetros farmacocinéticos son, sin embargo, pequeños. La autorregulación de la circulación renal y la filtración glomerular permanecen sin cambios durante el tratamiento a largo plazo con carvedilol. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (ver sección 4.2).

Carvedilol no se elimina en diálisis porque no puede pasar a través de la membrana de diálisis, probablemente debido a la 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 menor de lo que inicialmente se asumió sobre la base de datos de pacientes sanos. Estos resultados permiten suponer que la farmacocinética de (R) - y (S) carvedilol es significativamente modificada por la insuficiencia cardíaca.

#### *Población pediátrica*

Las investigaciones en niños y adolescentes han demostrado que el aclaramiento relacionado con el peso es significativamente mayor en comparación con los adultos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética de carvedilol en pacientes hipertensos no fue influenciada por la edad. En un estudio

con pacientes ancianos hipertensos no hubo desviación en el perfil de efectos adversos en comparación con pacientes más jóvenes. En otro estudio en el que se incluyeron pacientes ancianos con enfermedad coronaria, no hubo diferencias en relación con los efectos adversos informados en comparación con los informados 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 no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Estudios realizados en ratas y ratones a dosis de 75 mg/kg y 200 mg/kg (de 38 a 100 veces la dosis diaria máxima en el hombre), no revelaron que carvedilol tenga efectos carcinogénicos.

En estudios *in vitro* e *in vivo* realizados en mamíferos y otros animales carvedilol no mostró efecto mutagénico.

Cuando se administraron altas dosis de carvedilol a ratas preñadas ( $\geq 200$  mg/kg =  $\geq 100$  veces la dosis diaria máxima humana) se observaron reacciones adversas en el embarazo y la fertilidad (disminución de la frecuencia de apareamiento, disminución del número del cuerpo lúteo e implantes intrauterinos).. Dosis de  $\geq 60$  mg/kg ( $\geq 30$  veces la dosis diaria máxima humana) causaron retrasos en el crecimiento físico y desarrollo del feto. Se observó embriotoxicidad (mayor número de fallecimientos después de la implantación del feto), pero no se detectaron malformaciones en ratas o conejos a unas dosis de 200 mg/kg y 75 mg/kg respectivamente (38 a 100 veces la dosis diaria máxima humana).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Crospovidona

Povidona

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio.

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E 171)

Citrato de trietilo

Macrogol

Polidextrosa.

### 6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3. Periodo de validez

Blister: 3 años

Envase de plástico (HDPE): 2 años

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

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

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

Envase de plástico (HDPE) o blister de PVC/Al.  
Tamaños de envase: 10,14, 28, 30, 50, 56, 98 y 100 comprimidos.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

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

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

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

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130,  
102 37 Praga 10  
República checa

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

Carvedilol Zentiva 6,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 67.839  
Carvedilol Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 67.841

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

Fecha de autorización: 02 de Junio de 2006  
Fecha de revalidación: 02 de Julio de 2008

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

Abril 2018