

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NORMOTRIDE 25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de NORMOTRIDE 25 mg comprimidos contiene: carvedilol (DOE), 25 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son: comprimidos blancos o prácticamente blancos, redondos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial.

Angina de pecho crónica estable.

4.2 Posología y forma de administración

Carvedilol puede utilizarse en el tratamiento de la hipertensión esencial solo o en combinación con otros fármacos antihipertensivos, especialmente diuréticos del tipo de las tiazidas. Se recomienda una dosis única diaria. La dosis única máxima recomendada es de 25 mg 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, la dosis es de 25 mg una vez al día. Si fuera necesario, posteriormente la dosis puede incrementarse gradualmente a intervalos de al menos dos semanas.

Pacientes de edad avanzada:

La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 12,5 mg una vez al día, que puede también ser suficiente para continuar el tratamiento. Sin embargo, si la respuesta no fuese la adecuada, posteriormente la dosis puede incrementarse gradualmente a intervalos de al menos dos semanas.

Angina de pecho estable crónica:

Se recomienda una dosificación de dos veces al día.

Adultos:

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días. A continuación, la dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día. Si fuera necesario, posteriormente la dosis puede incrementarse gradualmente a intervalos de al menos dos semanas. La dosis máxima diaria recomendada es 100 mg que se administrará en dosis divididas (2 veces al día).

Ancianos:

La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 12,5 mg dos veces al día. Posteriormente se continúa con la dosis de 25 mg dos veces al día, que es la dosis diaria máxima recomendada.

Pacientes con Insuficiencia renal:

Debe determinarse individualmente la dosis para cada paciente, pero de acuerdo con los datos farmacocinéticos de carvedilol, no existe evidencia de que tenga que realizarse ajuste de dosis en este tipo de pacientes.

Pacientes con disfunción hepática moderada:

Puede necesitarse un ajuste de dosis.

Niños y adolescentes (menores de 18 años):

No existen datos suficientes sobre la eficacia y seguridad de carvedilol en este tipo de pacientes.

Pacientes de edad avanzada:

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

Como ocurre con otros beta-bloqueantes y especialmente en pacientes coronarios, la supresión de carvedilol debe realizarse gradualmente (ver 4.4).

Forma de administración

Los comprimidos se ingieren con una cantidad suficiente de líquido. No es necesario tomar la dosis con las comidas, aunque se recomienda que en pacientes con insuficiencia cardiaca, carvedilol se tome con los alimentos para reducir la velocidad de absorción y se reduzca el riesgo de hipotensión ortostática.

4.3 Contraindicaciones

- Insuficiencia cardiaca de la clase IV según la New York Heart Association (NYHA) que precise uso de inotrópicos intravenosos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con obstrucción bronquial (ver 4.4).
- Disfunción hepática clínicamente manifiesta.
- Feocromocitoma no tratado.

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

- Asma bronquial.
- Bloqueo A-V de segundo y tercer grado.
- Bradicardia grave (< 50 latidos por minuto).
- Shock cardiogénico.
- Enfermedad sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Hipotensión grave (presión sistólica < 85 mmHg).
- Hipersensibilidad a carvedilol o alguno de los excipientes.
- Acidosis metabólica.
- Angina de Prinzmetal.
- Trastornos graves de la circulación arterial periférica.

Tratamiento intravenoso concomitante con verapamilo o diltiazem (ver 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias relacionadas con carvedilol y beta-bloqueantes en general:

Carvedilol solamente debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y que **no** reciban tratamiento farmacológico oral o por inhalación en caso de que el beneficio potencial supere el riesgo potencial. Si carvedilol se administra en estos pacientes, éstos deben monitorizarse al inicio del tratamiento y durante el ajuste de dosis. La dosis de carvedilol debe reducirse si los pacientes muestran signos de obstrucción bronquial durante el tratamiento.

Carvedilol puede enmascarar los síntomas y signos de una hipoglucemia aguda. En pacientes con diabetes e insuficiencia cardiaca, el uso de carvedilol puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre. Por ello, en pacientes diabéticos tratados con carvedilol es necesario realizar un control regular de la glucemia y un ajuste del tratamiento antidiabético si fuese necesario (ver 4.5).

Carvedilol, al igual que otros agentes beta-bloqueantes, puede enmascarar los síntomas y signos de una tirotoxicosis.

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

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, tipo verapamilo o diltiazem, u otros fármacos antiarrítmicos, especialmente amiodarona, será necesaria una cuidadosa monitorización del ECG y de la presión arterial (ver 4.5).

Cimetidina debe administrarse concomitantemente con precaución, ya que pueden incrementarse los efectos de carvedilol (ver 4.5).

Los pacientes que utilicen lentes de contacto deben ser advertidos de la posible disminución del lagrimeo. Carvedilol debe administrarse con precaución a pacientes con un historial de reacciones de hipersensibilidad graves así como a pacientes sometidos a una terapia de desensibilización puesto que los beta-bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. Debe tenerse precaución cuando se prescriben betabloqueantes a pacientes con psoriasis, ya que pueden agravarse las reacciones cutáneas.

Carvedilol debería usarse con precaución en pacientes con una vasculopatía periférica dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial. Sin embargo, existe poca experiencia clínica en este grupo de pacientes hasta ahora. Esto también se aplica a los pacientes con síndrome de Raynaud, en los que puede producirse una exacerbación de los síntomas.

Los pacientes que se sabe que son metabolizadores pobres de debrisoquina deben monitorizarse cuidadosamente durante el inicio del tratamiento (ver 5.2).

Debido a la limitada experiencia clínica, carvedilol no debe ser utilizado en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, ortostasis, enfermedad cardiaca inflamatoria aguda, obstrucción hemodinámica relevante de las válvulas cardiacas o del tracto de salida, enfermedad arterial periférica avanzada, y en tratamiento conjunto con antagonistas del receptor α -1 ó receptor α -2.

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

Los beta-bloqueantes reducen el riesgo de arritmias durante la anestesia, sin embargo puede aumentarse el riesgo de hipotensión. Debe tenerse precaución cuando se usan ciertos anestésicos. Por otro lado, nuevos estudios sugieren un beneficio de los beta-bloqueantes en la prevención de la morbilidad cardiaca asociada a la cirugía y una reducción de la incidencia de complicaciones cardiacas.

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, el tratamiento con carvedilol no se debería interrumpir de forma súbita, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la retirada debería realizarse de forma gradual (1–2 semanas), por ejemplo, reduciendo la dosis diaria a la mitad cada tres días. Si es necesario, debe empezarse con el tratamiento de sustitución al mismo tiempo para prevenir la exacerbación de la angina de pecho.

En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco alfabloqueante antes de utilizar cualquier fármaco betabloqueante. Aunque carvedilol presenta actividades farmacológicas alfa y betabloqueantes, no hay experiencia sobre su uso en esta enfermedad. Por tanto, será necesario tener precaución al administrar carvedilol a este tipo de pacientes.

Advertencias sobre excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiarrítmicos:

Al administrar carvedilol y diltiazem, verapamilo y/o amiodarona conjuntamente por vía oral, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (siendo raras las veces en las que estuvo comprometida la hemodinámica). Como ocurre con otros fármacos que presentan una actividad beta-bloqueante, es importante someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial al administrarle conjuntamente antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, ya que aumentan el riesgo de trastornos en la conducción AV y el riesgo de fallo cardíaco (efecto sinérgico). Debe realizarse una monitorización cuidadosa en el caso de administración de carvedilol con antiarrítmicos de la clase I o amiodarona por vía oral. Se han notificado casos de bradicardia, parada cardíaca y fibrilación ventricular en pacientes tras recibir un beta-bloqueante y que estaban siendo tratados con amiodarona. Existe riesgo de fallo cardíaco en el caso de tratamiento intravenoso concomitante con antiarrítmicos de clase Ia o Ic.

El tratamiento concomitante con reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B) pueden originar un descenso del ritmo cardíaco adicional. Se recomienda la monitorización de los signos vitales.

Dihidropiridinas:

La administración de dihidropirinas y carvedilol debe realizarse bajo supervisión médica, ya que se han notificado casos de fallo cardíaco e hipotensión grave.

Nitratos:

Existe un riesgo aumentado de efectos hipotensores.

Glucósidos cardíacos:

Después de la administración concomitante de carvedilol y digoxina, las concentraciones basales mínimas de digoxina se incrementan en un 16% aproximadamente y las de digitoxina en un 13% aproximadamente. Se recomienda una monitorización de los niveles de digoxina en los momentos de iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con carvedilol.

Otros fármacos antihipertensivos:

Carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (p.e. antagonistas de los receptores α -1) u ocasionen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos, tales como barbitúricos, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, agentes vasodilatadores y alcohol.

Ciclosporina:

El nivel plasmático de ciclosporina puede aumentarse con la administración conjunta de carvedilol. Se recomienda una monitorización cuidadosa de las concentraciones de ciclosporina.

Antidiabéticos, incluida la insulina:

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

Clonidina:

Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con carvedilol y clonidina, el primero en ser retirado debería ser carvedilol con varios días de antelación antes de proceder a una disminución paulatina de la dosis de clonidina.

Anestésicos inhalatorios:

Debe prestarse atención a las interacciones potenciales inotrópicas negativas e hipotensoras de carvedilol y anestésicos en asociación con anestesia.

AINEs, estrógenos y corticosteroides:

Debido a la retención de agua y sodio puede disminuir el efecto antihipertensivo de carvedilol.

Fármacos inductores o inhibidores del enzima citocromo P450:

Los pacientes tratados con medicamentos que inducen (por ejemplo, rifampicina y barbitúricos) o inhiben (por ejemplo, cimetidina, ketoconazol, fluoxetina, haloperidol, verapamilo o eritromicina) el enzima citocromo P450, deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento conjunto con carvedilol, ya que pueden reducirse las concentraciones séricas de éste por los primeros agentes y aumentarse por los segundos.

Simpaticomiméticos con efectos alfa y beta:

Riesgo de hipertensión, bradicardia excesiva.

Ergotamina:

Aumento de la vasoconstricción.

Agentes bloqueantes neuromusculares:

Aumento del bloqueo neuromuscular.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que carvedilol tenga efectos teratogénicos, pero existe insuficiente evidencia clínica de su seguridad en mujeres embarazadas (ver 5.3).

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, pueden producirse efectos adversos en el feto y neonato (especialmente hipoglucemia, bradicardia, depresión respiratoria e hipotermia). En el período postnatal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. Carvedilol debe utilizarse en mujeres embarazadas solo si el beneficio potencial de la madre supera el riesgo potencial para el feto o neonato. El tratamiento debe suprimirse 2 ó 3 días antes del nacimiento. Si no es posible predecirlo, el recién nacido debe monitorizarse durante los 2 ó 3 primeros días de vida.

Carvedilol es lipofílico y, de acuerdo a los resultados de estudios llevados a cabo en animales en periodos de lactancia, carvedilol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de carvedilol.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos individuos pueden presentar una reducción en la alerta, especialmente al inicio del tratamiento y durante el ajuste de dosis. Bajo un control terapéutico adecuado, no se ha demostrado que carvedilol reduzca la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas aparecen principalmente al principio del tratamiento.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas en pacientes con hipertensión y angina notificadas en los estudios clínicos:

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

	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)	Raras (≥1/10000, <1/1000)	Muy raras (<1/10000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia leve Leucopenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia		Edema periférico	
Trastornos psiquiátricos				Trastornos del sueño Depresión	
Trastornos del sistema nervioso central	Mareo* Cefalea*			Parestesia Síncope*	
Trastornos oculares	Disminución del lagrimeo				Trastornos de visión Iritación ocular
Trastornos cardíacos	Bradicardia*				
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática			Trastornos de la circulación	

				periférica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal Diarrea		Estreñimiento Vómitos	Sequedad de boca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de las extremidades				
Trastornos renales y urinarios				Agravamiento de la función renal	Dificultad en la micción
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga*				
Análisis				Aumento de transaminasas séricas	

* Estas reacciones ocurren en particular al inicio del tratamiento.

Aparecen reacciones adversas muy raras que incluyen angina, bloqueo AV o exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comúnmente se ha observado disnea asmática en pacientes predispuestos.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Raramente se han notificado reacciones cutáneas (exantema alérgico, urticaria, prurito y reacción del líquen plano). Pueden aparecer o agravarse las lesiones psoriáticas.

Los beta-bloqueantes no selectivos en particular pueden dar como resultado la manifestación de una diabetes mellitus latente, agravamiento de la misma o trastornos en el control de la glucosa.

Durante el tratamiento con carvedilol también es posible, aunque no común, que se produzcan ligeras alteraciones del balance de glucosa.

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 Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas de sobredosis: En caso de una sobredosis pueden producirse hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden surgir problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, alteraciones de la conciencia y convulsiones generalizadas.

Tratamiento de una sobredosis: Además de los procedimientos generales, se impone la monitorización y corrección de los parámetros vitales - si fuera necesario en condiciones de cuidados intensivos. Puede recurrirse a las siguientes terapias de apoyo:

- Atropina: 0,5 - 2,0 mg i.v. (en caso de una bradicardia excesiva).
- Glucagón: inicialmente de 1 a 10 mg i.v., luego entre 2 y 5 mg/h en régimen de infusión prolongada (para proporcionar apoyo a la función cardiovascular).
- Simpaticomiméticos en función del peso corporal y del efecto deseado: dobutamina, isoprenalina o adrenalina.
- Si la vasodilatación periférica domina el perfil de la intoxicación, debería administrarse etilefrina o noradrenalina, con una monitorización continua del estado circulatorio.
- En caso de bradicardia fármaco-resistente debería iniciarse una terapia con marcapasos.
- En caso de broncoespasmo, deberían administrarse beta-simpaticomiméticos (en forma de aerosol o, si estos fueran ineficaces, también por vía intravenosa) o aminofilina por vía intravenosa. En presencia de convulsiones, se recomienda la inyección i.v. lenta de diazepam o clonazepam.

Carvedilol se une altamente a proteínas plasmáticas. Por ello, no puede ser eliminado por diálisis.

Importante: En caso de sobredosis grave con síntomas de shock, el tratamiento de soporte debe continuarse durante un período suficientemente largo de tiempo, ya que es probable que la eliminación y la redistribución de carvedilol sean más lentas de lo normal. La duración del tratamiento con antídotos dependerá de la gravedad de la sobredosis; por tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se estabilice.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 2.3.3. Sistema cardiovascular – Antiarrítmicos – Agentes adrenérgicos β -bloqueantes (clase II). Código ATC: C07A G02 – Sistema cardiovascular (agentes alfa y beta bloqueantes).

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

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

Carvedilol es una mezcla racémica de 2 estereoisómeros. En modelos animales, ambos enantiómeros presentan propiedades bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos. Las propiedades bloqueantes de los

receptores beta-adrenérgicos no son selectivos para los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 y están asociadas principalmente con el enantiómero levógiro de carvedilol.

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

En **pacientes hipertensos**, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total, como se observa con agentes betabloqueantes puros. La frecuencia cardíaca está ligeramente disminuida. El volumen sistólico permanece inalterado. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionalismo renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías (que se observan frecuentemente con fármacos que poseen una actividad beta-bloqueante). En estos pacientes, carvedilol aumenta las concentraciones plasmáticas de norepinefrina.

En tratamientos prolongados de **pacientes con angina**, carvedilol ha demostrado tener propiedades anti-isquémicas y antianginosas y aliviar el dolor. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventriculares.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Descripción general:

La biodisponibilidad absoluta de carvedilol administrado por vía oral en humanos es aproximadamente del 25%. Los niveles séricos máximos se alcanzan aproximadamente 1 hora después de una dosis oral. Existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones séricas.

En pacientes con hidroxilación de debrisoquina lenta, las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentan de 2 a 3 veces en comparación con los metabolizadores rápidos. La ingesta de alimentos no afecta a la biodisponibilidad, aunque se retrasa el tiempo hasta alcanzar las máximas concentraciones séricas.

Carvedilol es altamente lipófilo. Aproximadamente un 98 - 99% se une a proteínas plasmáticas.

Su volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg. El efecto de primer paso después de administración oral es aproximadamente de un 60-75%.

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

Carvedilol se metaboliza extensamente en varios metabolitos, que se eliminan principalmente en la bilis. Carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, a través de oxidación del anillo aromático y glucuronidación. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad beta-bloqueante. En comparación con carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora.

En base a estudios preclínicos, el 4'-hidroxifenolmetabolito tiene una actividad beta-bloqueante 13 veces más potente que carvedilol. Sin embargo, las concentraciones del metabolito en humanos son aproximadamente 10 veces menores que las de carvedilol. Dos de los metabolitos de hidroxicarbazol del

carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, que despliegan una potencia entre 30 y 80 veces mayor que carvedilol.

Propiedades en cada paciente:

La farmacocinética de carvedilol se ve afectada por la edad; en comparación con los sujetos jóvenes, los pacientes de edad avanzada presentan unos niveles plasmáticos aproximadamente un 50% más elevados. En un estudio realizado en pacientes que presentaban una patología hepática cirrótica, la biodisponibilidad de carvedilol era 4 veces mayor y el nivel plasmático máximo 5 veces mayor que en sujetos sanos.

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal entre moderada (aclaramiento de creatinina 20-30 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min), y tomando como base el área bajo la curva, se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de carvedilol de aproximadamente un 40-50% en comparación con pacientes hipertensos con funcionalismo renal normal. Sin embargo, se apreció una amplia variabilidad en los datos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en ratas y ratones no revelaron potencial carcinogénico a las dosis de 75 mg/kg/día y 200 mg/kg/día (de 38 a 100 veces la dosis diaria máxima humana).

Carvedilol no demostró potencial mutagénico en las pruebas realizadas en mamíferos u otros animales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Cuando se administraron dosis altas de carvedilol a ratas preñadas (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 veces la dosis diaria máxima humana), se observaron reacciones adversas sobre el embarazo y la fertilidad.

El crecimiento y desarrollo físico de los fetos se retrasaron a dosis de ≥ 60 mg/kg (≥ 30 veces la dosis diaria máxima humana).

Se observó embriotoxicidad (mayor número de fallecimientos post-implantación) pero no se detectaron malformaciones en ratas y conejos a unas dosis de 200 mg/kg y 75 mg/kg respectivamente (38 a 100 veces la dosis diaria máxima humana).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz sin gluten, talco, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blisters de PVC/PVdC/Al en envases conteniendo 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación NORMOTRIDE

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ARAFARMA GROUP, S.A.
C/ Fray Gabriel de San Antonio, 6-10
Pol. Ind. del Henares
19180 Marchamalo (Guadalajara). España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

67.966

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

01/Agosto/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2011