

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**Carvedilol Almus 6,25 mg comprimidos EFG**  
**Carvedilol Almus 25 mg comprimidos EFG**

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Carvedilol Almus 6,25 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido de Carvedilol Almus 6,25 mg comprimidos contiene: carvedilol (DOE), 6,25 mg.  
Excipientes: Lactosa: 20,925 mg, sacarosa con almidón de maíz: 31,375 mg  
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### Carvedilol Almus 25 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido de Carvedilol Almus 25 mg comprimidos contiene: carvedilol (DOE), 25 mg.  
Excipientes: Lactosa: 83,700 mg, sacarosa con almidón de maíz: 125,500 mg  
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son blancos, redondos y ranurados en una cara en ambas concentraciones.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### **Hipertensión esencial**

Carvedilol está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial. Puede utilizarse solo o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos, especialmente diuréticos del tipo de las tiazidas.

##### **Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica**

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

##### **Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática**

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### **Hipertensión esencial**

Se recomienda una dosis única diaria.

#### *Adultos*

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5 mg una vez al día durante los dos primeros días. A continuación, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse posteriormente a intervalos de al menos dos semanas hasta llegar a la dosis máxima recomendada de 50 mg que se administrará una vez al día o en dosis divididas (2 veces al día).

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

### **Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica**

#### *Adultos*

La dosis recomendada para iniciar 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 posteriormente a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

### **Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática**

LA DOSIS DEBE SER DETERMINADA INDIVIDUALMENTE Y EL PACIENTE DEBE SER VIGILADO MUY DE CERCA POR EL MÉDICO DURANTE EL PERIODO DE AJUSTE A DOSIS MÁS ELEVADAS.

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

#### *Adultos y pacientes de edad avanzada*

El tratamiento debe comenzarse con dosis bajas y se aumentará de forma escalonada. La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 3,125 mg dos veces al día durante 2 semanas. Si esta dosis es bien tolerada, puede aumentarse, en intervalos no inferiores a dos semanas, dando inicialmente 6,25 mg dos veces al día, siguiendo con 12,5 mg dos veces al día para alcanzar posteriormente una dosis de 25 mg dos veces al día. La dosis 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.

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

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

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

### **Insuficiencia renal**

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

### **Disfunción hepática**

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

#### *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 sección 4.4)

#### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

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

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

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a carvedilol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia cardiaca inestable/descompensada
- Insuficiencia cardiaca de clase IV según la New York Heart Association (NYHA) que precise uso de inotrópicos intravenosos
- Bloqueo A-V de segundo y tercer grado (excepto si se coloca un marcapasos de forma permanente)
- Bradicardia grave (< 50 latidos por minuto)
- Shock cardiogénico
- Síndrome del seno enfermo (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular)
- Hipotensión grave (presión sistólica < 85 mmHg)
- Disfunción hepática clínicamente manifiesta
- Antecedentes de broncoespasmo o asma
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico en pacientes que estén recibiendo tratamiento oral o inhalado (ver sección 4.4)
- Acidosis metabólica

- Feocromocitoma no tratado  
Trastornos graves de la circulación arterial periférica

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

##### **Insuficiencia cardiaca congestiva crónica**

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, la insuficiencia cardiaca o la retención de líquidos puede empeorar durante el periodo de aumento de la dosis de carvedilol. Si se observan estos síntomas, debe incrementarse la administración de diuréticos y no debe subirse la dosis de carvedilol hasta que no se consiga una estabilización clínica. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o, en raros casos, interrumpir el tratamiento temporalmente. Tales episodios no excluyen que, posteriormente, se consiga ajustar la dosis con éxito. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva controlada con glucósidos digitálicos, carvedilol debe emplearse con cautela puesto que tanto los digitálicos como el carvedilol enlentecen la conducción AV (ver sección 4.5).

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

##### **Función renal en insuficiencia cardiaca congestiva**

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

##### **Insuficiencia ventricular izquierda seguida de infarto agudo de miocardio**

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

##### **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Carvedilol solamente debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente broncoespástico y que **no** reciban tratamiento farmacológico oral o por inhalación, en caso de que el 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.

En pacientes con tendencia al broncoespasmo, se puede producir distress debido al posible aumento en las resistencias al paso del aire. Durante el comienzo del tratamiento así como en la fase de ajuste posológico de carvedilol, los pacientes deben estar sometidos a estrecha vigilancia, debiéndose reducir la dosis de carvedilol al observar la más leve evidencia de broncoespasmo durante el tratamiento (ver sección 4.5).

##### **Diabetes**

Debe procederse con precaución al administrar carvedilol a pacientes con diabetes mellitus puesto que el medicamento 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 sección 4.5).

### **Vasculopatía periférica**

Carvedilol debe 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.

### **Síndrome de Raynaud**

Carvedilol debe usarse con precaución en pacientes que padezcan trastornos circulatorios periféricos (p.ej. síndrome de Raynaud), en los que puede producirse una exacerbación de los síntomas.

### **Tirotoxicosis**

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

### **Anestesia y cirugía mayor**

Debe procederse con cautela en pacientes que van a ser sometidos a cirugía general debido a la sinergia de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores entre carvedilol y los anestésicos (ver sección 4.5).

### **Bradicardia**

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.

### **Hipersensibilidad**

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.

### **Reacciones cutáneas adversas graves**

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

Los pacientes que presenten antecedentes de psoriasis asociada a un tratamiento con beta-bloqueantes solamente deben tomar carvedilol después de sopesar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo.

### **Tratamiento concomitante con antagonistas del calcio**

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, tipo verapamilo o diltiazem, u otros fármacos antiarrítmicos será necesaria una cuidadosa monitorización del ECG y de la presión arterial (ver sección 4.5) ya que puede aumentar el riesgo de alteraciones en la conducción AV.

### **Feocromocitoma**

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

### **Angina vasoespástica de Prinzmetal**

Los fármacos con actividad beta-bloqueante no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina vasoespástica de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa-bloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. Sin embargo, es preciso tener precaución al administrar carvedilol a pacientes con sospecha de angina vasoespástica de Prinzmetal.

### **Lentes de contacto**

Los pacientes que utilicen lentes de contacto deben ser advertidos de la posible disminución del lagrimeo.

### **Síndrome de retirada**

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, el tratamiento con carvedilol no se debe interrumpir de forma súbita, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la retirada debería realizarse de forma gradual (durante un periodo de 1 - 2 semanas).

### Excipientes

#### **Lactosa**

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

#### **Sacarosa**

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a fructosa o problemas de absorción de glucosa o galactosa o de insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

#### **Uso en deportistas**

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

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

### ***Interacciones farmacocinéticas***

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol puede potenciar el efecto de otros medicamentos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (p. ej. antagonistas de los receptores  $\alpha_1$ ) u ocasionen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos.

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

Inhibidores e inductores del CYP2D6 y el CYP2C9 pueden modificar estereoselectivamente el metabolismo sistémico y/o pre sistémico del carvedilol, provocando un incremento o disminución de las concentraciones plasmáticas del R y S-carvedilol. 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 de digoxina se incrementan un 15%. Tanto la digoxina como el carvedilol enlentecen la conducción AV. Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina al iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con carvedilol (ver sección 4.4). Carvedilol no tiene efecto en la administración intravenosa de digoxina.

***Rifampicina:*** En un estudio en 12 voluntarios 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. Se recomienda un estrecho seguimiento de la actividad beta-bloqueante en los pacientes que reciben una administración concomitante de carvedilol y rifampicina.

***Cimetidina:*** La cimetidina aumenta el AUC en un 30% pero no causa cambios en la  $C_{máx}$ . Se requiere precaución en aquellos pacientes que reciben inductores de oxidasas de función mixta como rifampicina, ya que los niveles séricos de carvedilol pueden disminuir, o inhibidores de oxidasas de función mixta como cimetidina, ya que los niveles séricos de carvedilol pueden verse incrementados. Sin embargo, basado en el efecto de la cimetidina relativamente pequeño sobre los niveles de carvedilol, la posibilidad de cualquier interacción clínicamente importante es mínima.

***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 ser que el carvedilol incrementa la exposición de ciclosporina oral en un 10-20%. Para intentar mantener la concentración plasmática de ciclosporina dentro de los niveles terapéuticos, fue necesario reducir un 10-20% la dosis de ciclosporina en estos pacientes. Se desconoce el mecanismo de interacción pero la inhibición de la glicoproteína P intestinal por el carvedilol puede estar involucrada. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de dosis, se recomienda monitorizar los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con carvedilol y ajustar la dosis de ciclosporina adecuadamente. No es esperable una interacción entre la administración de ciclosporina vía intravenosa y el tratamiento concomitante con carvedilol.

***Amiodarona:*** En pacientes con insuficiencia cardiaca, 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  $\beta$ -bloqueo causado por un aumento de la concentración plasmática de S-carvedilol.

***Antiarrítmicos:*** En caso de administración de carvedilol con antiarrítmicos de clase I o amiodarona debe realizarse una monitorización cuidadosa. 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.

#### ***Fluoxetina y paroxetina***

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

#### ***Interacciones farmacodinámicas***

***Antidiabéticos orales o insulina:*** Los beta-bloqueantes pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes 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 en los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales.

***Depresores de catecolaminas:*** En pacientes que toman concomitantemente fármacos con propiedades beta-bloqueantes y fármacos que pueden producir una depresión de catecolaminas (p.ej. reserpina, y los inhibidores de la monoaminoxidasa IMAO) se han observado signos de hipotensión y/o bradicardia grave.

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

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

***Clonidina:*** La administración concomitante de clonidina con medicamentos con propiedades beta-bloqueantes, puede aumentar la presión sanguínea y disminuir el ritmo cardíaco. Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con betabloqueantes y clonidina, debe retirarse primero el agente betabloqueante (carvedilol). Varios días después puede disminuirse gradualmente la dosis de clonidina hasta interrumpirse el tratamiento.

***Bloqueantes de canales de calcio (ver sección 4.4):***

Al administrar carvedilol y diltiazem se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (siendo raras las veces en las que estuvo comprometida la hemodinámica). Al igual que con otros agentes con propiedades betabloqueantes, si carvedilol se administra por vía oral con otros bloqueantes de los canales de calcio del tipo verapamilo o diltiazem, se recomienda monitorización del electrocardiograma y la presión sanguínea.

Asimismo, la administración de dihidropirinas y carvedilol debe realizarse bajo supervisión médica ya que se han notificado casos de insuficiencia cardíaca e hipotensión grave.

Antihipertensivos: Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol puede potenciar el efecto de otros medicamentos administrados concomitantemente con acción antihipertensiva (ej. antagonistas del receptor  $\alpha_1$ ) o que produzcan hipotensión como efecto adverso, tales como barbitúricos, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, agentes vasodilatadores y alcohol.

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

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), estrógenos y corticosteroides: Debido a la retención de agua y sodio puede disminuir el efecto antihipertensivo de carvedilol. El uso conjunto de AINEs y bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos puede producir un incremento en la presión sanguínea y un empeoramiento en el control de la presión sanguínea.

Broncodilatadores beta-agonistas: Los betabloqueantes no cardioselectivos pueden impedir el efecto broncodilatador de los broncodilatadores  $\beta$ -agonistas. Se recomienda una minuciosa monitorización en estos pacientes.

Ergotamina: Aumento de la vasoconstricción.

Agentes bloqueantes neuromusculares: Aumento del bloqueo neuromuscular.

#### Alimentos

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

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

### Embarazo

Carvedilol no debe emplearse durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados compensen ampliamente los riesgos potenciales.

No hay suficiente evidencia clínica de la seguridad de carvedilol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, 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. Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que carvedilol tenga efectos teratogénicos (ver sección 5.3)

### Lactancia

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

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

No se han realizado estudios sobre los efectos del carvedilol en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Diferentes reacciones individuales (p.ej. mareo, cansancio) pueden alterar la capacidad para conducir o manipular maquinaria, o trabajar sin soporte firme. Esto sucede sobre todo al inicio del tratamiento y durante el ajuste de dosis, con el cambio de medicación y cuando se toma conjuntamente con alcohol.

### **4.8. Reacciones adversas**

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

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).

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

**Tabla 1 Reacciones adversas de medicamentos en ensayos clínicos**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Reacción adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente
	Trombocitopenia	Rara
	Leucopenia	Muy rara
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca	Muy frecuente
	Bradycardia	Frecuente
	Hipervolemia	Frecuente
	Sobrecarga de fluidos	Frecuente
	Bloqueo auriculoventricular	Poco frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos oculares	Alteraciones de la visión	Frecuente
	Disminución de lagrimeo (ojo seco)	Frecuente
	Iritación ocular	Frecuente

Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (fatiga)	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor	Frecuente
Trastornos hepato biliares	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamilttransferasa (GGT)	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Frecuente
	Bronquitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Incremento de peso	Frecuente
	Hipercolesterolemia	Frecuente
	Empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefaleas	Muy frecuente
	Síncope, presíncope	Frecuente
	Parestesia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuente
	Trastornos del sueño	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa enfermedad renal subyacente	Frecuente
	Trastornos de la micción	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente
	Asma en pacientes predispuestos	Frecuente
	Congestión nasal	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (p.e. exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, reacciones psoriásicas y lesiones cutáneas tipo liquen plano),	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy frecuente
	Hipotensión postural,	Frecuente
	Trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de los	Frecuente

	síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud)	
	Hipertensión	Frecuente

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

#### Experiencia post-comercialización

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

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Debido a las propiedades beta-bloqueantes, también es posible que se manifieste una diabetes mellitus latente (<1%), que se agrave una diabetes existente y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre.

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Alopecia.

Reacciones cutáneas adversas graves (ej. necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson) (ver sección 4.4).

#### *Trastornos renales y urinarios*

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9. Sobredosis**

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

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

*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 antidotos dependerá de la gravedad de la sobredosis; por tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se estabilice.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes adrenérgicos  $\beta$ - bloqueantes (clase II).

Código ATC: C07A G02 Sistema cardiovascular (agentes alfa y beta-bloqueantes).

#### Mecanismo de acción

Carvedilol es un agente beta-bloqueante vasodilatador no selectivo con propiedades antioxidantes. Ha podido demostrarse que la vasodilatación se consigue principalmente por mediación del bloqueo selectivo de adrenoreceptores  $\alpha_1$ .

#### Efectos farmacodinámicos

Carvedilol reduce la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación y suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante beta-bloqueo. La actividad de la renina plasmática se halla reducida y es raro observar retención de líquidos.

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

Carvedilol es una mezcla racémica de 2 estereoisómeros. En modelos animales, ambos enantiómeros presentan propiedades bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos. Las propiedades bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos no son selectivas para los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 y están asociadas con el enantiómero S (-) de carvedilol.

Carvedilol es un potente antioxidante y un eliminador de radicales libres de oxígeno. 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*.

#### Eficacia clínica y seguridad

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

##### *Hipertensión*

Algunas limitaciones de los beta-bloqueantes tradicionales no parecen ser compartidas con algunos beta-bloqueantes vasodilatadores, como carvedilol.

En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total, como se observa con agentes betabloqueantes puros. La frecuencia cardiaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionalismo renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías (que se observan frecuentemente con medicamentos que poseen una actividad beta-bloqueante).

##### *Cardiopatía isquémica*

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

##### *Insuficiencia cardiaca congestiva*

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

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

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

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

La mortalidad de cualquier causa se redujo en un 35%, desde un 19,7% en el grupo placebo a un 12,8% en el grupo de carvedilol (riesgo proporcional COX; P= 0,00013).

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

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

### *Insuficiencia renal*

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

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

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras una administración oral de una cápsula de 25 mg a voluntarios sanos, carvedilol se absorbe rápidamente con un pico de concentración en plasma  $C_{max}$  de 21mg/l alcanzada después de aproximadamente 1,5 h ( $t_{max}$ ). Existe una relación lineal entre los valores de  $C_{max}$  y la dosis. Tras una administración oral, carvedilol experimenta un elevado metabolismo de primer paso que resulta en una biodisponibilidad absoluta de 25% aproximadamente en voluntarios sanos masculinos. Carvedilol es un racémico, el enantiómero S (-) parece que se metaboliza más rápidamente que el enantiómero R (-), mostrando una biodisponibilidad oral absoluta de un 15% en comparación con el 31% del enantiómero R (-)

). La máxima concentración plasmática de R-carvedilol es aproximadamente 2 veces mayor que la del S-carvedilol.

Estudios *in vitro* han demostrado que carvedilol es un sustrato de la glicoproteína P. El papel de la glicoproteína P en la disposición de carvedilol también se confirmó *in vivo* en voluntarios sanos.

#### Distribución

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

#### Biotransformación

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

La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad beta-bloqueante. Basándose en datos de estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenol es aproximadamente 13 veces más potente que carvedilol en lo referente al beta-bloqueo. En comparación con carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora. En el hombre, sus concentraciones son unas 10 veces más bajas que las de la sustancia original. Adicionalmente, dos de los metabolitos de hidroxi-carbazol del carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, que despliegan una potencia entre 30 y 80 veces mayor que carvedilol.

En pacientes con baja actividad metabólica el aclaramiento oral del R (+) carvedilol se reduce a 39L/h frente a los pacientes con alta actividad metabólica que tienen 119L/h. El aclaramiento del enantiomero S (-) no tiene diferencias significativas entre los pacientes con alta y baja actividad metabólica. Nótese que ambos R (+) y S (-) tienen la misma actividad alfa-bloqueante, mientras solo el S (-) tiene actividad beta-bloqueante.

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

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

#### *Polimorfismo genético*

Los resultados de estudios farmacocinéticos clínicos en humanos han demostrado que CYP2D6 interviene significativamente en el metabolismo de R-carvedilol y S-carvedilol. Como consecuencia, las concentraciones plasmáticas de R y S-carvedilol se incrementan en metabolizadores lentos del CYP2D6. La importancia del genotipo CYP2D6 en la farmacocinética de R y S-carvedilol se confirmó en estudios farmacocinéticos poblacionales, mientras que otros estudios no confirmaron dicha observación. Se concluyó que el polimorfismo genético de CYP2D6 puede ser de importancia clínica limitada.

#### Eliminación

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

### **Farmacocinética en grupos especiales**

### *Población pediátrica*

La investigación en pediatría ha demostrado que el aclaramiento es significativamente mayor en niños en comparación con adultos.

### *Personas de edad avanzada*

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

### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

Ver sección 4.2 y 4.3.

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

### *Insuficiencia cardiaca*

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

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sacarosa con almidón de maíz

Lactosa monohidratada

Povidona

Sílice coloidal anhidra

Crospovidona

Estearato de magnesio.

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original.

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

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

6,25 mg: 28 comprimidos.

25 mg: 28 ó 500 comprimidos.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de los envases se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Almus Farmacéutica, S.A.U.

Marie Curie, 54

08840 Viladecans (Barcelona), España

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

Carvedilol Almus 6,25 mg comprimidos – N° Registro: 70293

Carvedilol Almus 25 mg comprimidos – N° Registro: 70294

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

Fecha de la primera autorización: 24/11/2008

Fecha de la renovación de la autorización: 24/11/2013

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

Abril 2021