

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carvedilol ratiopharm 6,25 mg comprimidos EFG  
Carvedilol ratiopharm 25 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Carvedilol ratiopharm 6,25 mg comprimidos EFG  
Cada comprimido contiene 6,25 mg de carvedilol.

Carvedilol ratiopharm 25 mg comprimidos EFG  
Cada comprimido contiene 25 mg de carvedilol.

Excipiente(s) con efecto conocido: Lactosa monohidrato.  
Carvedilol ratiopharm 6,25 mg comprimidos EFG  
Cada comprimido contiene 89 mg de lactosa monohidrato.

Carvedilol ratiopharm 25 mg comprimidos EFG  
Cada comprimido contiene 171 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

6,25 mg: comprimidos, blancos, biconvexos, con forma capsular, grabados con “C” con una ranura y “2” en un lado y lisos en el otro.

25 mg: comprimidos, blancos, biconvexos, con forma capsular, grabados con “C” con una ranura y “4” en un lado y lisos en el otro.

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

Carvedilol ratiopharm está disponible en 2 concentraciones: 6,25 mg y 25 mg

##### Posología

##### **Hipertensión esencial**

Puede utilizarse Carvedilol para el tratamiento de la hipertensión solo o en combinación con otros antihipertensores, especialmente diuréticos de tipo tiazida. Se recomienda la dosificación una vez al día, sin

embargo 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. Después, se continúa el tratamiento a la dosis de 25 mg/día. Si fuese necesario, puede aumentarse adicionalmente la dosis de manera gradual a intervalos de dos semanas o con menos frecuencia.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La dosis inicial recomendada en la hipertensión es de 12,5 mg una vez al día, lo que también puede ser suficiente para el tratamiento continuado. Sin embargo, si la respuesta terapéutica es inadecuada a esta dosis, puede aumentarse adicionalmente la dosis de manera gradual a intervalos de dos semanas o con menos frecuencia.

### **Angina de pecho crónica estable**

#### *Adultos*

La dosificación inicial recomendada es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días. Después, se continúa el tratamiento a la dosis de 25 mg dos veces al día. Si fuese necesario, puede aumentarse adicionalmente la dosis de manera gradual a intervalos de dos semanas o con menos frecuencia. La dosis diaria máxima recomendada es de 100 mg al día 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 dos días. Después, se continúa el tratamiento a la dosis de 25 mg dos veces al día, que es la dosis diaria máxima recomendada.

### **Insuficiencia cardiaca**

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca de moderada a grave además de la terapia básica convencional con diuréticos, inhibidores de la ECA, digitálicos y/o vasodilatadores. El paciente debe estar clínicamente estable (sin cambio en la clase de la NYHA, ni hospitalización debida a la insuficiencia cardiaca) y debe estabilizarse la terapia básica durante al menos 4 semanas antes del tratamiento. Adicionalmente, el paciente debe tener una fracción de eyección ventricular izquierda reducida y la frecuencia cardiaca debe ser > 50 bpm y la tensión arterial sistólica > 85 mm Hg (ver sección 4.3).

La dosis inicial es de 3,125 mg dos veces al día durante dos semanas. Si se tolera bien la dosis inicial, puede aumentarse la dosis de carvedilol con intervalos de dos semanas o con menos frecuencia, primero hasta 6,25 mg dos veces al día, luego hasta 12,5 mg dos veces al día y seguido por 25 mg dos veces al día. Se recomienda que se aumente la dosis hasta el mayor nivel tolerado por el paciente.

La dosis máxima recomendada es de 25 mg administrados dos veces al día en pacientes que pesan menos de 85 kg, y de 50 mg dos veces al día en pacientes que pesan más de 85 kg, siempre que la insuficiencia cardiaca no sea grave. Debe realizarse un aumento de la dosis hasta 50 mg dos veces al día cuidadosamente con estrecha supervisión médica del paciente.

Puede producirse un empeoramiento transitorio de los síntomas de la insuficiencia cardiaca al comienzo del tratamiento, o debido a un aumento de la dosis, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave y/o con un tratamiento con diuréticos a dosis alta. Normalmente esto no exige la interrupción del tratamiento, pero no debe aumentarse la dosis. Un médico/cardiólogo debe monitorizar al paciente tras el inicio del tratamiento o el aumento de la dosis de carvedilol. Antes de cada aumento de la dosis, debe realizarse una exploración para detectar posibles síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o síntomas de vasodilatación excesiva (por ejemplo, función renal, peso corporal, tensión arterial, frecuencia y ritmo cardiacos). El empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o la retención de líquidos se tratan aumentando la dosis de diuréticos, y no debe aumentarse la dosis de carvedilol hasta que se estabilice el paciente. Si aparece bradicardia o en caso de prolongación del tiempo de conducción AV, debe monitorizarse en primer lugar el nivel de digoxina. Ocasionalmente, puede ser necesario reducir la dosis de

carvedilol o interrumpir temporalmente el tratamiento por completo. Incluso en estos casos, puede continuarse satisfactoriamente con el ajuste de la dosis de carvedilol.

Si se ha retirado el tratamiento con carvedilol durante más de dos semanas, debe reiniciarse con 3,125 mg dos veces al día y aumentarse gradualmente según las recomendaciones anteriores.

#### *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.

#### *Insuficiencia hepática*

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

En pacientes con insuficiencia hepática moderada puede ser necesario un ajuste de la dosis.

#### *Población pediátrica*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de carvedilol y deben monitorizarse con mayor cuidado.

Como con otros  $\beta$ -bloqueantes y especialmente en pacientes con enfermedad coronaria, la retirada de carvedilol debe realizarse gradualmente (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

No es necesario tomar los comprimidos con las comidas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes con insuficiencia cardíaca tomen su medicación de carvedilol con alimentos para permitir que la absorción sea más lenta y que se reduzca el riesgo de hipotensión ortostática.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia cardíaca inestable/descompensada
- Manifestación clínica de insuficiencia hepática
- Acidosis metabólica
- Bloqueo atrioventricular (AV) de segundo y tercer grado (excepto si hay marcapasos permanente).
- Bradicardia grave (< 50 latidos/min)
- Síndrome del seno enfermo (incluyendo bloqueos senoauriculares).
- Hipotensión grave (tensión arterial sistólica inferior a 85 mm Hg).
- Choque cardiogénico.
- Asma bronquial u otras enfermedades respiratorias con un componente broncoespástico (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
- Embolismo pulmonar agudo.
- Angina de Prinzmetal.
- Cor pulmonale.
- Feocromocitoma no tratado.
- Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (excepto inhibidores de la MAO-B).
- Tratamiento concomitante con verapamilo intravenoso, diltiazem u otros antiarrítmicos.
- Lactancia.

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

##### **Insuficiencia Cardíaca Crónica Congestiva**

Por regla general, el carvedilol debe administrarse siempre además del tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca, es decir, diuréticos, digitálicos, inhibidores de la ECA y/u otros vasodilatadores. El tratamiento con carvedilol puede iniciarse por un médico con experiencia en cardiología solo si el paciente está estable con el tratamiento básico convencional de la insuficiencia cardíaca, es decir, la dosis del tratamiento estándar existente debe haber permanecido estable durante al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con carvedilol.

En particular, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA  $\geq$  III) o depleción de sal y/o líquidos (por ejemplo, con dosis elevadas de diuréticos) y en pacientes de edad avanzada ( $\geq$  70 años) o pacientes con presión arterial basal baja (por ejemplo, sistólica  $<$  100 mmHg), puede producirse un descenso marcado de la presión arterial a partir de la primera dosis de carvedilol o en los aumentos de dosis posteriores. Como consecuencia, estos pacientes requieren monitorización médica durante las 2 horas siguientes a la administración de la primera dosis de carvedilol y al aumentar la dosis, con el fin de evitar reacciones hipotensivas incontroladas.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia cardíaca o la retención de líquidos pueden empeorar durante el aumento de la dosis de carvedilol. Si se observasen tales síntomas, debería incrementarse la dosis de diuréticos y la dosis de carvedilol no debería aumentarse hasta que no se consiga una estabilidad clínica. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir la terapia temporalmente. Tales episodios no excluyen que, posteriormente se consiga aumentar la dosis con éxito. Carvedilol debe usarse con precaución junto con glicósidos digitálicos, ya que ambos fármacos disminuyen la conducción AV.

##### **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 con tensión arterial baja (PA sistólica  $<$  100 mm Hg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En consecuencia, los pacientes con estos factores de riesgo deben tener su función renal frecuentemente monitorizada durante la titulación de la terapia con carvedilol. Si la función renal se deteriora, debe reducirse la dosis de carvedilol o interrumpirse el tratamiento.

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

Antes de comenzar el tratamiento con carvedilol, el paciente debe estar clínicamente estable y debe haber recibido un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), como mínimo las 48 horas antes, y la dosis del IECA debe ser estable, al menos las 24 horas anteriores.

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

##### **Hipertensión**

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

Debido a que hay poca experiencia clínica, carvedilol no debe administrarse a pacientes con hipertensión débil o secundaria, situaciones de bloqueo completo de rama, tendencia a descensos de la presión arterial al cambiar de posición (ortostatismo), cardiopatías inflamatorias agudas, alteraciones de las válvulas cardíacas o del tracto de salida cardíaco con efectos hemodinámicos, trastornos de la perfusión arterial periférica en fase terminal o tratamiento concomitante con antagonistas de los receptores  $\alpha$ 1- o  $\alpha$ 2-.

Si, en casos justificados y excepcionales, se utilizan concomitantemente carvedilol y clonidina, la interrupción de la clonidina debe realizarse gradualmente si el tratamiento con carvedilol se ha finalizado unos días antes

### **Bloqueo cardiaco de primer grado**

Debido a su acción dromotrópica negativa, carvedilol debe administrarse con precaución a pacientes que con bloqueo cardiaco de primer grado.

### **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

En pacientes con tendencia a sufrir broncoespasmo, pueden sufrir distrés respiratorio como resultado de un posible aumento de la resistencia de la vía aérea. Por lo tanto, los pacientes con enfermedades respiratorias con un componente broncoespástico no deben ser tratados con carvedilol (ver sección 4.3).

### **Diabetes**

Debe procederse con precaución al administrar carvedilol a pacientes con diabetes mellitus, puesto que el medicamento puede enmascarar o atenuar los primeros indicios y síntomas de una hipoglucemia aguda.

En consecuencia, las concentraciones de glucosa en sangre deben controlarse regularmente al inicio del tratamiento y al cambiar la dosis de carvedilol en estos pacientes. También puede ser necesario ajustar en consecuencia el tratamiento antidiabético (ver sección 4.5).

Especialmente en el caso de ayuno estricto, se requiere un control médico cuidadoso de las concentraciones de glucosa en sangre.

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

### **Enfermedad vascular periférica**

Carvedilol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica ya que los  $\beta$ -bloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial.

### **Síndrome de Raynaud**

Carvedilol debe utilizarse con precaución en pacientes que padecen enfermedad vascular periférica (por ejemplo Síndrome de Raynaud) ya que pueden empeorar los síntomas.

### **Hipertiroidismo**

Carvedilol puede enmascarar los síntomas de hipertiroidismo.

### **Anestesia y cirugía mayor**

Debería procederse con cautela en pacientes que van a ser sometidos a cirugía general debido a la sinergia de los efectos inotrópicos negativos entre carvedilol y los anestésicos.

### **Bradycardia**

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

### **Hipersensibilidad**

Debe tenerse cuidado al administrar carvedilol a pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad grave, y a aquellos sometidos a tratamiento de desensibilización ya que los  $\beta$ -bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad hacia 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 necrólisis 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 un historial de psoriasis asociada a un tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes solo deberían tomar carvedilol después de considerar la relación riesgo-beneficio.

### **Uso concomitante de bloqueantes de los canales de calcio**

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

### **Feocromocitoma**

En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco  $\alpha$ -bloqueante antes de utilizar cualquier fármaco  $\beta$ -bloqueante. Aunque carvedilol presenta actividades farmacológicas  $\alpha$  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 un feocromocitoma.

### **Angina variable de Prinzmetal**

Los fármacos con actividad  $\beta$ -bloqueante no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina variable de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad  $\alpha$ -bloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. Carvedilol está contraindicado en pacientes con angina de Prinzmetal confirmada (ver sección 4.3). No obstante, debe tenerse cuidado cuando se administre carvedilol a pacientes con angina variable de Prinzmetal.

### **Lentes de contacto**

Debe avisarse a las personas que llevan lentes de contacto de una posible reducción de la secreción de líquido lagrimal.

### **Metabolismo debrisoquina**

Deben monitorizarse estrechamente los pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos de debrisoquina, durante el inicio del tratamiento (ver sección 5.2).

### **Síndrome de abstinencia**

No se debe interrumpir el tratamiento con carvedilol bruscamente, particularmente en pacientes que sufren enfermedad cardíaca isquémica. La retirada con carvedilol debería realizarse de forma gradual (en un periodo de 2 semanas).

### **Pacientes de edad avanzada**

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

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

### **Excipientes(s)**

#### *Lactosa*

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

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

### ***Interacciones farmacocinéticas***

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

Tanto inhibidores como inductores de los citocromos CYP2D6 y CYP2C9 pueden modificar estereoselectivamente el metabolismo sistémico y/o presistémico del carvedilol, conduciendo a un aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas de R- carvedilol y S- carvedilol. Los pacientes recibiendo

medicamentos que inducen (p.e., rifampicina, carbamazepina y barbitúricos) o inhiben (p.e., paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet, bupropion, amiodarona o fluconazol) estas enzimas CYP tienen que ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento concomitante con carvedilol, ya que las concentraciones séricas de carvedilol pueden verse reducidas por enzimas inductoras o aumentadas por enzimas inhibitoras. Se enumeran a continuación algunos ejemplos observados en los pacientes o en sujetos sanos, pero la lista no es exhaustiva.

#### *Glucósidos cardiacos*

Las concentraciones de digoxina aumentan hasta un 20% y las de digitoxina en aproximadamente un 13% en pacientes hipertensivos cuando se ha administrado concomitantemente digoxina con carvedilol. Ambos, digoxina y carvedilol enlentecen la conducción AV. Se recomienda mayor monitorización de los niveles de digoxina al iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con carvedilol (ver sección 4.4).

#### *Rifampicina*

En un estudio en 12 sujetos sanos, la administración de rifampicina disminuyó los niveles plasmáticos de carvedilol alrededor de un 60%, probablemente debido a la inducción de la glicoproteína-P que conduce a la disminución de la absorción intestinal de carvedilol.

#### *Ciclosporina y tacrolimus*

Dos estudios en pacientes con trasplante renal y cardiaco recibiendo ciclosporina vía oral han mostrado un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con carvedilol. En aproximadamente el 30% de los pacientes, la dosis de ciclosporina tuvo que ser reducida con el fin de mantener las concentraciones de ciclosporina dentro del rango terapéutico, mientras que en el resto no fue necesario ningún ajuste. En promedio, la dosis de ciclosporina se redujo alrededor de un 20% en estos pacientes. Debido a la gran variabilidad interindividual en el ajuste de la dosis requerido, se recomienda que las concentraciones de ciclosporina sean estrechamente monitorizadas después de la iniciación del tratamiento con carvedilol y que la dosis de ciclosporina pueda ser ajustada apropiadamente.

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

#### *Amiodarona*

En pacientes con insuficiencia 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. Por consiguiente, existe un riesgo potencial de aumento de  $\beta$ -bloqueo causado por un aumento de la concentración plasmática de S-carvedilol.

#### *Fluoxetina*

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

#### *Alcohol*

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

#### *Zumo de pomelo*

El consumo de una dosis única de 300 ml de zumo de pomelo produjo un aumento de 1,2 veces en el AUC de carvedilol en comparación con el agua. Aunque la relevancia clínica de esta observación no está clara, es aconsejable que los pacientes eviten la ingesta concomitante de zumo de pomelo al menos hasta que se haya alcanzado una relación dosis-efecto estable.

### ***Interacciones farmacodinámicas***

#### *Insulina o hipoglucemiantes orales*

Agentes con propiedades  $\beta$ -bloqueantes pueden aumentar el azúcar en sangre reduciendo el efecto de la insulina o los hipoglucemiantes orales. Los signos de hipoglucemia pueden ser enmascarados o atenuados (especialmente taquicardia). Por lo tanto, en los pacientes tomando insulina o hipoglucemiantes orales se recomienda la monitorización regular de los niveles de glucosa.

#### *Agentes deplecionantes de catecolaminas*

Pacientes tomando ambos agentes con propiedades  $\beta$ -bloqueantes y un medicamento que puede deplecionar catecolaminas (p.e., reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inhibidores de la monoaminooxidasa) deben ser monitorizados cuidadosamente por signos de hipotensión y/o bradicardia grave.

#### *Digoxina*

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

#### *Bloqueantes de los canales de calcio del tipo verapamilo o diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos*

La combinación con carvedilol puede aumentar el riesgo de alteraciones en la conducción AV (ver sección 4.4). Debe realizarse una monitorización estrecha en caso de coadministración de carvedilol, y o bien un antiarrítmico de clase I o bien amiodarona (oral). Se han notificado bradicardia, paro cardíaco y fibrilación ventricular poco después del inicio del tratamiento con beta-bloqueantes en pacientes que reciben amiodarona. Existe un riesgo de insuficiencia cardíaca en caso de tratamiento intravenoso concomitante con antiarrítmicos de clase IA o IC. Si carvedilol debe tomarse en combinación con antagonistas del calcio del tipo verapamilo o diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos, al igual que con otros medicamentos con propiedades  $\beta$ -bloqueantes, se recomienda monitorizar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el ritmo cardíaco (ECG) (ver también sección 4.4).

#### *Clonidina*

La administración concomitante de clonidina con agentes con propiedades  $\beta$ -bloqueantes pueden aumentar la tensión arterial y disminuir el ritmo cardíaco. Cuando se va a interrumpir el tratamiento concomitante con agentes con propiedades  $\beta$ -bloqueantes y clonidina, el agente  $\beta$ -bloqueante debe suspenderse primero. El tratamiento con clonidina puede suspenderse varios días después disminuyendo gradualmente la dosis.

#### *Nitratos*

Aumento de los efectos hipotensores.

#### *Medicamentos antihipertensores*

Como con otros agentes con propiedades  $\beta$ -bloqueantes, carvedilol puede potenciar los efectos de otros antihipertensores administrados de manera concomitante (por ejemplo, antagonistas de los receptores  $\alpha_1$ ) o que producen hipotensión como parte de sus efectos adversos tales como barbitúricos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, agentes vasodilatadores y alcohol.

#### *Agentes anestésicos*

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

#### *AINEs, estrógenos y corticosteroides*

Disminuye el efecto antihipertensor de carvedilol debido a la retención hidrosalina.

*Simpaticomiméticos con efectos  $\alpha$ -miméticos y  $\beta$ -miméticos*  
Riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.

#### *Broncodilatadores $\beta$ -agonistas*

Los  $\beta$ -bloqueantes no cardioselectivos se oponen a los efectos broncodilatadores de los broncodilatadores  $\beta$ -agonistas. Se recomienda vigilancia estrecha de los pacientes.

#### *Ergotamina.*

Aumento de la vasoconstricción.

#### *Agentes de bloqueo neuromuscular*

Aumento del bloqueo neuromuscular.

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

### Embarazo

No se dispone de experiencia clínica adecuada con carvedilol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Los  $\beta$ -bloqueantes reducen la perfusión placentaria. Como consecuencia, puede dar como resultado la muerte fetal intrauterina, abortos y partos prematuros. Además, pueden producirse efectos adversos (especialmente hipoglucemia y bradicardia) en el feto y en el recién nacido. Puede existir un aumento del riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares en el recién nacido en el periodo postnatal.

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

Los estudios en animales se observaron alteraciones de la fertilidad femenina tras el tratamiento con carvedilol (ver sección 5.3).

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

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

Debido a las diferentes reacciones individuales (por ejemplo mareos, cansancio) la capacidad para conducir o para manejar máquinas, o trabajar sin un apoyo puede ser insuficiente. Esto sucede especialmente cuando se comienza el tratamiento, tras aumentar la dosis, al cambiar de tratamiento, y cuando se toma conjuntamente con alcohol.

## **4.8. Reacciones adversas**

### *(a) Resumen del perfil de seguridad*

La frecuencia de las reacciones adversas no depende de la dosis, con la excepción de mareos, alteración de la visión, bradicardia y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

### *(b) Lista tabulada de reacciones adversas*

El riesgo de la mayoría de las reacciones adversas asociadas al uso de carvedilol es similar en todas las indicaciones. Se describen las excepciones en la subsección (c).

Las frecuencias de reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la siguiente clasificación: 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 con los datos disponibles).

<b>Clasificación por Sistema orgánico</b>	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
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia		Trombocitopenia	Leucopenia	
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad (reacción alérgica)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso, hipercolesterolemia, control de la glucemia insuficiente (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes preexistente				
Trastornos psiquiátricos		Depresión, estado de ánimo depresivo	Trastornos del sueño, confusión, pesadillas, alucinaciones		Psicosis	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza	Príncope, síncope	Parestesia			
Trastornos oculares		Anomalías de la visión, reducción del lagrimeo (ojo seco), irritación ocular				
Trastornos cardiacos	Fallo cardiaco	Bradicardia, hipervolemia, exceso de líquido	Bloqueo atrioventricular, angina de pecho			
Trastornos vasculares	Hipotensión	Hipotensión ortostática, alteraciones en la				

		circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de la claudicación intermitente y fenómeno de Raynaud)				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, edema pulmonar, asma en pacientes propensos		Congestión nasal		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal	Estreñimiento	Sequedad de boca		
Trastornos hepatobiliares					Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y la gammaglutamiltransferasa (GGT).	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, reacciones psoriásicas o de tipo liquen plano e hiperhidrosis		Reacciones adversas cutáneas graves (p.e., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en la extremidad				
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente, trastornos en la micción			Incontinencia urinaria en mujeres	
Trastornos del			Disfunción			

aparato reproductor y de la mama			eréctil.			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (fatiga)	Dolor, edema				

*(c) Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.*

Mareos, síncope, dolor de cabeza y astenia son normalmente leves y suelen presentarse al inicio del tratamiento.

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

La insuficiencia cardiaca se notifica frecuentemente como reacción adversa en pacientes tratados con placebo y carvedilol (14,5% y 15,4% respectivamente, en pacientes con disfunción ventricular izquierda seguida de infarto agudo de miocardio).

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

Los bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos pueden precipitar la manifestación de diabetes latente, que se agrave, y que se inhiba del control de la glucemia.

Carvedilol puede causar incontinencia urinaria en mujeres que interrumpen el tratamiento.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

**4.9. Sobredosis**

*Síntomas y señales*

En caso de una sobredosis pueden producirse hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico, paro sinoauricular y paro cardiaco. También puede haber problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, alteración de la consciencia y convulsiones generalizadas.

*Tratamiento*

Además del tratamiento de soporte general, deben ser monitorizados y corregidos los parámetros vitales, si fuese necesario, bajo condiciones de cuidados intensivos y en algunos casos puede ser necesaria la ventilación mecánica.

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

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

- para la bradicardia:  
atropina; en caso de bradicardia refractaria al tratamiento, debe utilizarse un marcapasos.

- para la hipotensión o el shock:  
sustitución del plasma por simpaticomiméticos si es necesario.

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

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

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

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

Nota importante:

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

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes alfa y beta-bloqueantes, código ATC: C07AG02

#### Mecanismo de acción

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

#### Efectos farmacodinámicos

Además de los efectos cardiovasculares causados por el bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos que se describen con más detalle a continuación, el carvedilol también reduce la resistencia vascular periférica mediante el bloqueo selectivo de los receptores alfa1-adrenérgicos. Además, su acción bloqueante de los canales de calcio puede aumentar el flujo sanguíneo a determinados lechos vasculares, como la circulación cutánea. A través de su efecto betabloqueante, el carvedilol suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduciendo la liberación de renina y haciendo así más rara la retención de líquidos. Alivia el efecto hipertensivo de la fenilefrina (un agonista de los receptores adrenérgicos alfa1), pero no el de la angiotensina II. Se ha observado que el carvedilol tiene efectos protectores de órganos que probablemente son atribuibles, al menos en parte, a propiedades adicionales relacionadas con su efecto bloqueador de los receptores adrenérgicos. Posee potentes propiedades antioxidantes asociadas a ambos enantiómeros, y es un

eliminador de radicales reactivos del oxígeno. En estudios clínicos que midieron diversos marcadores se observó una disminución del estrés oxidativo durante el tratamiento crónico de pacientes con carvedilol. Además, tiene efectos antiproliferativos en las células musculares lisas vasculares humanas. Durante el tratamiento con carvedilol se mantiene una proporción normal de colesterol HDL-LDL. En pacientes con hipertensión y dislipidemia, se demostró una influencia positiva sobre el perfil lipídico.

### Eficacia clínica y seguridad

Los estudios clínicos encontraron los siguientes resultados para el carvedilol:

#### *Hipertensión*

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

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

#### *Cardiopatía isquémica*

En pacientes con una cardiopatía isquémica, carvedilol ha demostrado tener propiedades anti-isquémicas y antianginosas que se mantenían durante el tratamiento crónico. Los estudios sobre el efecto hemodinámico agudo encontraron una reducción de la precarga ventricular (presión arterial pulmonar y presión capilar pulmonar) y de la poscarga (resistencia periférica)

#### *Insuficiencia cardíaca crónica*

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

En un ensayo de mortalidad multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, (COPERNICUS), 2.289 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva estable sintomática grave, de origen isquémico o no isquémico, se randomizaron para recibir tratamiento estándar más carvedilol (1.156 pacientes) ó tratamiento estándar más placebo (1.133 pacientes). Los pacientes presentaban una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección media, inferior al 20%. La mortalidad por todas las causas ajustada a 1 año fue del 12,8% en el grupo de carvedilol, un 35% inferior a la del grupo placebo, que fue del 19,7% ( $p = 0,00013$ ). La ventaja del tratamiento con carvedilol en términos de supervivencia de los pacientes fue constante en todas las subpoblaciones examinadas, como los pacientes de alto riesgo (FE < 20%, rehospitalización frecuente). Murieron un 41% menos de pacientes por muerte súbita cardíaca en el grupo de carvedilol que en el de placebo (5,3% frente a 8,9%).

Los criterios de valoración secundarios combinados de mortalidad u hospitalización por insuficiencia cardíaca (reducción del 31%), mortalidad u hospitalización cardiovascular (reducción del 27%) y mortalidad u hospitalización por todas las causas (reducción del 24%) fueron significativamente menores en el grupo de carvedilol que en el de placebo ( $p \leq 0,00004$  en todos los casos).

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

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de carvedilol en niños y adolescentes debido al limitado número y tamaño de los estudios. Los estudios disponibles se centraron en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca pediátrica que, sin embargo, difiere de la enfermedad en adultos en cuanto a características y etiología. Si bien una serie de investigaciones preliminares y observacionales sobre esta condición, incluidos estudios sobre insuficiencia cardíaca secundaria a distrofia muscular reportaron posibles efectos beneficiosos de carvedilol, la evidencia con respecto a la eficacia de los ensayos controlados aleatorios es contradictoria y no concluyente.

Los datos de seguridad de estos estudios indican que los eventos adversos fueron generalmente comparables entre los grupos control y los tratados con carvedilol. Sin embargo, debido al pequeño número de participantes en comparación con los estudios en adultos y a la falta general de un esquema de dosificación óptimo para niños y adolescentes, los datos disponibles no son suficientes para establecer un perfil de seguridad pediátrica para carvedilol. El uso de carvedilol en pacientes pediátricos es, por tanto, un problema de seguridad y no se recomienda, ya que falta información sustancial sobre los beneficios y riesgos.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

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

El componente de efecto vasodilatador puede potenciarse en metabolizadores lentos.

Los estudios farmacocinéticos en humanos han revelado que el metabolismo oxidativo del carvedilol es estereoselectivo. Los resultados de un estudio in vitro indicaron que varias isoenzimas del citocromo P450, incluyendo CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 y CYP1A2, pueden estar implicadas en los procesos de oxidación e hidroxilación.

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

#### Polimorfismo genético

Los resultados de los estudios farmacocinéticos en humanos han revelado que el CYP2D6 desempeña un papel importante en el metabolismo del R- y S-carvedilol. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de R- y S-carvedilol aumentan en los metabolizadores lentos. En cuanto a la relevancia clínica, los resultados no son concluyentes.

#### Eliminación

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

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

#### Linealidad/no linealidad

Existe una correlación lineal entre la dosis y las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>).

#### Poblaciones especiales

##### *Deterioro hepático*

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

##### *Deterioro renal*

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

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

##### *Pacientes con insuficiencia cardíaca*

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

### Población pediátrica

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

### Pacientes de edad avanzada

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

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

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

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

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

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

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato  
Crospovidona  
Povidona  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Periodo de validez**

Blisters PVC/PVdC/ Aluminio:

6,25 mg: 18 meses

25 mg: 2 años

Blister OPA/Aluminio/PVC/Aluminio: 2 años

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

Blisters PVC/PVdC/ Aluminio

6, 25 mg:

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

25 mg:  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.  
Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura de conservación.

Blisters OPA/ Aluminio/PVC/ Aluminio  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz  
Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura de conservación.

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

Blisters PVC/PVdC/ Aluminio  
Blisters OPA/ Aluminio/PVC/ Aluminio

Tamaños de los envases: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98,100 y 105 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

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

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

Carvedilol ratiopharm 6,25 mg comprimidos EFG, nº registro: 70.655  
Carvedilol ratiopharm 25 mg comprimidos EFG, nº registro: 70.697

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

2007-06-04

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

Abril 2024