

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.

6.25mg: comprimidos, blancos, biconvexos, con forma capsular, grabados con “C” con una ranura y “2” en un lado y lisos en el otro

25mg: 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.

Disfunción hepática moderada

Puede requerirse el ajuste de la dosis.

Población pediátrica

No hay experiencia con niños y adolescentes.

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 β -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.
- Historial de broncoespasmo o asma.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia Cardíaca Crónica Congestiva

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 cardiaca crónica con tensión arterial baja (PA sistólica < 100 mm Hg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente.

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.

Hipertensión débil o hipertensión secundaria

Debido a que hay poca experiencia clínica, carvedilol no debe administrarse a pacientes con hipertensión débil o secundaria.

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

Carvedilol se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un componente broncoespástico que no están recibiendo tratamiento farmacológico oral o por inhalación, en caso de que el beneficio potencial supere el posible riesgo.

En pacientes con tendencia a sufrir broncoespasmo, pueden sufrir distrés respiratorio como resultado de un posible aumento de la resistencia de la vía aérea. Los pacientes deben ser estrictamente vigilados durante el inicio y ajuste de la dosis de carvedilol, y la dosis de carvedilol debe reducirse si se observa alguna evidencia de broncoespasmo durante el tratamiento.

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 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes, el uso de carvedilol puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre.

Enfermedad vascular periférica

Carvedilol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica ya que los β -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.

Tirotoxicosis

Carvedilol puede enmascarar los síntomas de tirotoxicosis.

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.

Bradicardia

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 β -bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad hacia los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Psoriasis

Los pacientes que presenten un historial de psoriasis asociada a un tratamiento con β -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 α -bloqueante antes de utilizar cualquier fármaco β -bloqueante. Aunque carvedilol presenta actividades farmacológicas α y β -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 β -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 α -bloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. 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).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-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 CYP2DA y CYPDC9 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

Se ha observado un aumento en las concentraciones de digoxina en aproximadamente un 15% y 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 70%, probablemente debido a la inducción de la glicoproteína-P que conduce a la disminución de la absorción intestinal de carvedilol.

Ciclosporina

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.

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 β -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 enantiómero R(+). Sin embargo, no se observaron diferencias en los eventos adversos, presión arterial o la frecuencia cardiaca entre los grupos de tratamiento.

Interacciones farmacodinámicas

Insulina o hipoglucemiantes orales

Agentes con propiedades β -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 β -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 β -bloqueantes y digoxina pueden resultar en una prolongación aditiva del tiempo de conducción atrioventricular (AV)

Verapamilo, 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.

Clonidina

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

Bloqueantes de los canales de calcio (ver sección 4.4)

Se han notificado casos aislados de trastornos en la conducción (raramente con compromiso hemodinámico) cuando se co-administra carvedilol con diltiazem. Al igual que ocurre con otros agentes con propiedades β -bloqueantes, si carvedilol es para ser administrado oralmente con bloqueantes de los canales de calcio tipo verapamilo o diltiazem, se recomienda una monitorización del ECG y de la presión sanguínea. La administración de dihidropiridinas y carvedilol debe realizarse bajo estrecha supervisión, ya que se han notificado insuficiencia cardíaca e hipotensión grave.

Nitratos

Aumento de los efectos hipotensores.

Medicamentos antihipertensores

Como con otros agentes con propiedades β -bloqueantes, carvedilol puede potenciar los efectos de otros antihipertensores administrados de manera concomitante (por ejemplo, antagonistas de los receptores α_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

El uso concomitante de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y bloqueantes β -adrenérgicos puede resultar en un aumento en la tensión sanguínea y en un menor control de la misma.

AINEs, estrógenos y corticosteroides

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

Simpaticomiméticos con efectos α -miméticos y β -miméticos

Riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.

Broncodilatadores β -agonistas

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

Ergotamina.

Aumento de la vasoconstricción.

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 son insuficientes respecto a los efectos en el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto y desarrollo postnatal (ver sección 5.3). El riesgo potencial para los humanos se desconoce.

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

Los β -bloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo que puede dar como resultado la muerte fetal intrauterina y partos prematuros y de bebés inmaduros. 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. Los estudios en animales no han demostrado evidencias de teratogenicidad con carvedilol (ver sección 5.3).

Lactancia

Estudios con animales demostraron que el carvedilol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de carvedilol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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 y bradicardia.

(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).

Clasificación por Sistema orgánico	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 ($< 1/10.000$)
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario			
Trastornos de la sangre y del sistema		Anemia		Trombocitopenia	Leucopenia

linfático					
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		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza		Pre síncope, síncope, parestesia		
Trastornos oculares		Anomalías de la visión, reducción del lagrimeo (ojo seco), irritación ocular			
Trastornos cardíacos	Fallo cardíaco	Bradicardia, edema, 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		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 y aumento de la sudoración), alopecia		Reacciones adversas cutáneas graves (p.e., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidimérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades			
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 aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil.		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (fatiga)	Dolor			

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).

(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 β -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.

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 cardíaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. 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.

Atropina puede utilizarse para el tratamiento de una bradicardia excesiva, mientras que para apoyar la función ventricular se recomienda el glucagón por vía intravenosa, o simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina). Si se requiere un efecto inotrópico positivo, se debe considerar a los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE). Si la vasodilatación periférica domina el perfil de la intoxicación, debería administrarse norfenefrina o noradrenalina, con una monitorización continua del estado circulatorio. En caso de bradicardia fármaco-resistente debería iniciarse una terapia con marcapasos.

En caso de broncoespasmo, deberían administrarse beta-simpaticomiméticos (en forma de aerosol, o por vía intravenosa) o aminofilina intravenosamente mediante inyección o perfusión lenta. En caso de convulsiones, se recomienda la inyección vía intravenosa lenta de diazepam o clonazepam.

Carvedilol está altamente unido a proteínas. Por tanto, no puede eliminarse mediante diálisis.

En casos de sobredosis grave con síntomas de estado de shock, debe continuarse el tratamiento con antídotos durante un período suficientemente largo de tiempo puesto que hay que esperar una prolongada vida media de eliminación y redistribución de carvedilol desde compartimentos más profundos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Carvedilol es un β -bloqueante no selectivo vasodilatador, que reduce la resistencia vascular periférica mediante el bloqueo selectivo de los receptores α -1 y suprime el sistema renina-angiotensina mediante bloqueo β no selectivo. Se reduce la actividad de la renina plasmática y es rara la retención de líquidos.

Carvedilol no tiene actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). Como el propranolol, tiene propiedades de estabilización de membranas.

Carvedilol es un racemato de dos estereoisómeros. Se ha encontrado que ambos enantiómeros tienen actividad de bloqueo α -adrenérgico en modelos con animales. El bloqueo no selectivo de los receptores β_1 y β_2 -adrenérgicos se atribuye principalmente al enantiómero S (-).

Se han demostrado las propiedades antioxidantes de carvedilol y sus metabolitos en estudios con animales *in vitro* e *in vivo* y en varios tipos de células humanas *in vitro*.

En pacientes hipertensos, una reducción de la tensión arterial no está asociada con un aumento concomitante en la resistencia periférica, como se observa con agentes beta-bloqueantes puros. Disminuye ligeramente la frecuencia cardiaca. El volumen sistólico permanece inalterado. El flujo sanguíneo renal y la función renal siguen siendo normales, como también lo es el flujo sanguíneo periférico, por tanto, rara vez se observan las extremidades frías que se encuentran con frecuencia con los beta-bloqueantes. En pacientes hipertensos, carvedilol aumenta la concentración plasmática de norepinefrina.

En el tratamiento prolongado de pacientes con angina, se ha observado que carvedilol tiene un efecto antiisquémico y que alivia el dolor. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la pre y poscarga ventricular. En pacientes con disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardiaca congestiva, carvedilol tiene un efecto favorable sobre la hemodinamia y las dimensiones y la fracción de eyección ventricular izquierda.

Carvedilol no tiene un efecto negativo sobre los electrolitos o el perfil lipídico en suero. La razón de HDL (lipoproteínas de alta densidad) y LDL (lipoproteínas de baja densidad) sigue siendo normal.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Descripción general: La biodisponibilidad absoluta del carvedilol administrado por vía oral es de aproximadamente un 25%. Los niveles plasmáticos pico se alcanzan aproximadamente 1 hora tras la dosificación. Existe una correlación lineal entre la dosis y las concentraciones plasmáticas. En pacientes con hidroxilación lenta de debrisoquina, las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentaron hasta 2 – 3 veces en comparación con los metabolizadores rápidos de debrisoquina. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad aunque se retrasa el tiempo hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima. Carvedilol es un compuesto sumamente lipófilo. Aproximadamente del 98% al 99% de carvedilol está unido a proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg. El efecto de primer paso tras la administración oral es de aproximadamente un 60 – 75%.

El promedio de la semivida de eliminación de carvedilol oscila desde 6 hasta 10 horas. El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 590 ml/min. La eliminación es principalmente biliar. La vía de excreción principal de carvedilol es por las heces. Una parte minoritaria se elimina a través de los riñones como metabolitos.

Se ha encontrado que carvedilol se metaboliza extensamente en diversos metabolitos, que se eliminan principalmente en la bilis. Carvedilol se metaboliza en el hígado principalmente mediante oxidación del anillo aromático y glucuronidación. La desmetilación e hidroxilación en el anillo fenólico produce tres metabolitos activos con actividad β -bloqueante. En comparación con carvedilol, estos tres metabolitos activos tienen un débil efecto vasodilatador. Basándose en estudios preclínicos, el metabolito de 4'-hidroxifenol tiene una actividad β -bloqueante 13 veces más potente que la de carvedilol. Sin embargo, las concentraciones de metabolitos en seres humanos son aproximadamente 10 veces menores que las de carvedilol. Dos de los metabolitos de hidroxycarbazol de carvedilol son antioxidantes sumamente potentes, con una potencia de 30 – 80 veces en comparación con carvedilol.

Propiedades en el paciente: La farmacocinética de carvedilol se ve afectada por la edad; los niveles plasmáticos de carvedilol son aproximadamente un 50% superiores en los ancianos en comparación con

sujetos jóvenes. En un estudio en pacientes con cirrosis hepática, la biodisponibilidad de carvedilol fue cuatro veces superior y el nivel plasmático pico cinco veces superior y el volumen de distribución tres veces superior que en los sujetos sanos. En algunos de los pacientes hipertensos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 20 – 30 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min), se observó un aumento en las concentraciones plasmáticas de carvedilol de aproximadamente un 40 – 55% en comparación con los pacientes con función renal normal. Sin embargo, hubo una gran variación en los resultados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carvedilol no fue teratogénico en ratas y conejos. Se produjeron efectos tóxicos en embriones / fetos en conejos a niveles de dosis no tóxicos para las madres.

Pruebas convencionales *in vitro* e *in vivo* no mostraron ningún potencial mutagénico o carcinogénico relevante de carvedilol.

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

Marzo 2014