

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Carvedilol Aristogen 6,25 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido contiene 6,25 mg de carvedilol.
Excipientes: cada comprimido contiene 57,25 mg de lactosa monohidrato y 1,250 mg de sacarosa.

Carvedilol Aristogen 25 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido contiene 25 mg de carvedilol.
Excipientes: cada comprimido contiene 229 mg de lactosa monohidrato y 5 mg de sacarosa.

Excipiente(s) con efecto conocido

Excipientes: cada comprimido contiene 57,25 mg de lactosa monohidrato y 1,250 mg de sacarosa.

Para excipientes, ver 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Carvedilol Aristogen 6,25 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película blancos o blancuzcos, de forma oval, marcados con “F57” en una cara y con una ranura de rotura por la otra cara.
El comprimido puede partirse en dos mitades iguales.

Carvedilol Aristogen 25 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película blancos o blancuzcos, de forma oval, marcados con “F59” en una cara y con una ranura de rotura por la otra cara.
El comprimido puede partirse en dos mitades iguales

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Hipertensión esencial.
- Angina de pecho estable crónica.
- Tratamiento coadyuvante de la insuficiencia cardiaca congestiva estable de moderada a grave.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Vía oral.

Hipertensión esencial:

Carvedilol se debe usar para el tratamiento de la hipertensión solo o en combinación con otros antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos. Se recomienda una dosis única diaria, la dosis máxima recomendada es de 25 mg una vez al día y la dosis diaria máxima recomendada es de 50 mg.

Adultos:

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 12,5 mg una vez al día durante los dos primeros días. A continuación, el tratamiento se continúa con la dosis de 25 mg al día. Si fuera necesario, la dosis puede incrementarse gradualmente a intervalos de dos semanas o raramente de más de 2 semanas.

Ancianos:

La dosis recomendada para iniciar la terapia en hipertensión es de 12,5 mg una vez al día, que también puede ser suficiente para el tratamiento continuado.

No obstante, si la respuesta no fuese la adecuada a esta dosis, la dosis puede ser incrementada gradualmente a intervalos dos semanas o raramente de más de 2 semanas.

Angina de pecho estable crónica

Se recomienda la dosificación de dos veces al día.

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 a intervalos de dos semanas o raramente de más de 2 semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).

Ancianos

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días. A continuación, la dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día que es la dosis máxima diaria recomendada.

Insuficiencia cardíaca

Carvedilol se administra en la insuficiencia cardíaca de moderada a grave en combinación con la terapia estándar básica con diuréticos, inhibidores de la ECA, *digitalis* y/o vasodilatadores. El paciente debe estar estabilizado (sin cambios en la clase según la NYHA, sin hospitalizar debido a insuficiencia cardíaca) y la terapia básica previamente debe estabilizar al paciente, al menos 4 semanas antes del tratamiento. Adicionalmente, el paciente debe presentar una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, la frecuencia cardíaca ser > 50 ppm y la presión sistólica ser > 85 mmHg (ver sección 4.3).

La dosis inicial es de 3,125 mg dos veces al día durante dos semanas. Si esta dosis es bien tolerada, puede aumentarse lentamente 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 finalmente 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, no siendo la insuficiencia cardíaca grave. Un incremento de dosis a 50 mg dos veces al día se debe realizar bajo la cuidadosa supervisión médica del paciente.

Puede producirse un empeoramiento transitorio de los síntomas de la insuficiencia cardíaca al inicio del tratamiento debido a incrementos de la dosis, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y/o que estén siendo tratados con dosis altas de diuréticos. Esto normalmente no conduce a una interrupción del tratamiento, pero no se debe aumentar la dosis. El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado por el médico/cardiólogo durante dos horas antes de reanudar el tratamiento o incrementar la dosis. Previamente a cada incremento de dosis, se debe examinar al paciente, evaluando la aparición de síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de vasodilatación (función renal, peso corporal, presión arterial, frecuencia cardíaca y ritmo cardíaco). Un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la

existencia de una retención de líquidos deberán ser tratados incrementando la dosis del diurético, mientras que la dosis de carvedilol no debería ser modificada al alza hasta que no se consiga una estabilización. En el caso de que aparezca bradicardia o de un alargamiento de la conducción AV, en primer lugar, monitorizar los niveles de digoxina. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir la terapia temporalmente. Tales episodios no excluyen que, posteriormente se consiga ajustar la dosis con éxito.

Se deberá monitorizar la función renal, trombocitos y la glucosa (en caso de diabetes no insulino-dependiente y/o diabetes insulino-dependiente) durante el ajuste de dosis. De todos modos, se puede reducir la frecuencia de monitorización una vez que la dosis esté ajustada.

Si el tratamiento con carvedilol se interrumpe durante más de dos semanas, debería reiniciarse el tratamiento con 3,125 mg dos veces al día, aumentando la dosis según las pautas antes mencionadas.

Insuficiencia renal

La dosificación debe determinarse para cada paciente individualmente, no obstante, de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos, no hay evidencia de que sea necesario ajustar la dosis de carvedilol a pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática moderada

Se requiere un ajuste de la dosis.

Niños y adolescentes (<18 años)

El uso de carvedilol no está recomendado en niños menores de 18 años debido a que no hay datos suficientes sobre la eficacia o la seguridad de carvedilol.

Ancianos

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

Al igual que ocurre con otros betabloqueantes, y especialmente en los pacientes con enfermedad coronaria, el tratamiento con carvedilol se debe interrumpir gradualmente (ver sección 4.4).

Forma de administración

Los comprimidos se ingieren con una cantidad suficiente de líquido. Se recomienda que los pacientes con ICC, tomen carvedilol con los alimentos para reducir la velocidad de absorción y la incidencia de efectos ortostáticos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a carvedilol o a cualquiera de sus excipientes.
- Insuficiencia cardíaca descompensada de la clase IV según la NYHA con gran retención de líquidos o sobrecarga que precise uso de inotrópicos intravenosos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción bronquial (ver sección 4.4).
- Disfunción hepática clínicamente significativa.
- Asma bronquial.
- Bloqueo AV de grado II o III (a menos que exista un marcapasos permanente).
- Bradicardia grave (<50 latidos por minuto).
- Enfermedad sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Shock cardiogénico.
- Hipotensión grave (presión sistólica <85 mmHg).
- Angina de Prinzmetal.
- Feocromocitoma no tratado.

- Acidosis metabólica.
- Alteraciones circulatorias arteriales periféricas graves.
- Tratamiento concomitante con verapamilo o diltiazem intravenoso (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones especiales en pacientes con insuficiencia cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, carvedilol debe emplearse principalmente adicionalmente a diuréticos, inhibidores de la ECA, digitales y/o vasodilatadores. El inicio del tratamiento debe ser bajo la supervisión médica hospitalaria. El tratamiento debe iniciarse solamente si el paciente está estabilizado con la terapia básica convencional durante al menos 4 semanas. Los pacientes con insuficiencia cardiaca grave, depleción salina o volumen, ancianos o pacientes con presión arterial baja, deben ser monitorizados durante al menos 2 horas después de la primera dosis o cuando ésta se incrementa, puesto que puede producirse hipotensión. La hipotensión por vasodilatación excesiva se trata inicialmente reduciendo la dosis del diurético. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de cualquier inhibidor de la ECA. Al inicio del tratamiento o durante el aumento de la dosis de carvedilol a una posología más elevada, puede producirse un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o una retención de líquidos. En estos casos, debería incrementarse la dosis del diurético. No obstante, en algunas ocasiones será necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir la terapia. La dosis de carvedilol no debería ser modificada al alza antes de que los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, o de la hipotensión debido a la vasodilatación estén bajo control.

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con carvedilol a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y presión arterial baja (PA sistólica <100mm Hg), cardiopatía isquémica y arteriosclerosis generalizada 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, suspendiéndose la administración del fármaco o reduciendo la dosis si se produce un empeoramiento de la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva controlada con digitálicos, carvedilol debe emplearse con cautela puesto que tanto los digitálicos como el carvedilol enlentecen la conducción AV (ver sección 4.5).

Otras advertencias de carvedilol al igual que ocurre con otros betabloqueantes

Los fármacos beta-bloqueantes no selectivos pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina variable de Prinzmetal. No existe experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa-bloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. No obstante, debe tenerse cuidado cuando se administre carvedilol a pacientes con angina variable de Prinzmetal.

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 posible riesgo. Durante el comienzo del tratamiento así como en la fase de ajuste posológico de carvedilol los pacientes deberían estar sometidos a estrecha vigilancia en la fase inicial, debiéndose reducir la dosis de carvedilol al observar la más leve evidencia de broncoespasmo.

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. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia cuando se inicia la terapia con carvedilol o se aumenta la dosis, debiéndose efectuar el correspondiente ajuste de la terapia hipoglicemiante (ver sección 4.5).

Los niveles de glucosa deben vigilarse cuidadosamente después de periodos prolongados de ayuno.

Carvedilol puede enmascarar los signos y síntomas de la tirotoxicosis.

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

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, tipo verapamilo o diltiazem, u otros fármacos antiarrítmicos, especialmente amiodarona, será necesaria una cuidadosa monitorización del ECG y de la presión arterial. Se debe evitar la co-administración por vía intravenosa (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución cuando se administre cimetidina concomitantemente, puesto que pueden aumentar los efectos de carvedilol (ver sección 4.5).

Se debe advertir a las personas que utilicen lentes de contacto que puede disminuir el lagrimeo.

Carvedilol debe administrarse con precaución a pacientes con un historial de graves reacciones de hipersensibilidad 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. Se debe tener precaución al prescribir betabloqueantes a los pacientes con psoriasis, puesto que se pueden agravar las lesiones.

Carvedilol debería usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica dado que su efecto beta-bloqueante podría agravar los síntomas de la enfermedad. Lo mismo ocurre para los pacientes con enfermedad de Raynaud, puesto que puede producirse una exacerbación o agravación de los síntomas.

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

Debido a la limitada experiencia clínica, carvedilol no debe utilizarse en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, ortostasis, enfermedad cardíaca aguda inflamatoria, obstrucción hemodinámicamente importante de las válvulas cardíacas o del tracto de salida, enfermedad arterial periférica o tratamiento concomitante con antagonistas $\alpha 1$ o agonistas $\alpha 2$.

En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco alfabloqueante antes de utilizar cualquier fármaco betabloqueante. Aunque carvedilol ejerce efecto alfa y beta bloqueante, no hay experiencia sobre el uso de carvedilol en esta enfermedad, por tanto, será necesario tener precaución al administrar carvedilol a estos pacientes.

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

Los betabloqueantes reducen el riesgo de arritmias en la anestesia, de todos modos el riesgo de hipotensión también puede aumentar. Se debe tener precaución con el uso de ciertos fármacos anestésicos. Estudios recientes sugieren sin embargo un beneficio de los betabloqueantes en la prevención perioperatoria de la morbilidad cardíaca y una reducción de la incidencia de complicaciones cardiovasculares.

Al igual que otros betabloqueantes, no se debe interrumpir el tratamiento con carvedilol bruscamente. Esto es especialmente aplicable a pacientes con enfermedad cardíaca isquémica. La retirada con carvedilol debería realizarse de forma gradual entro 2 semanas, reduciendo la dosis diaria a la mitad cada 3 días. Si es necesario, al mismo tiempo se debe iniciar terapia de sustitución para prevenir la exacerbación de la angina de pecho.

Información sobre excipientes:

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiarrítmicos

Al administrar carvedilol y diltiazem, verapamil y/o amiodarona conjuntamente por vía oral, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (siendo raras las veces en las que hubo un compromiso hemodinámico). Por lo tanto, y tal como ocurre con otros fármacos que presentan una actividad beta-bloqueante, es importante someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial al administrarle conjuntamente antagonistas del calcio tipo verapamil o diltiazem, debido al riesgo de alteración del bloqueo AV o el riesgo de insuficiencia cardiaca (efecto sinérgico). También se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización en el caso de administración conjunta de carvedilol y terapia con amiodarona (vía oral) o antiarrítmicos de clase I. Se han descrito casos de bradicardia, paro cardíaco y fibrilación ventricular justo después del inicio del tratamiento con el betabloqueante en pacientes que habían recibido amiodarona. Hay riesgo de fallo cardíaco en el caso de administración concomitante con antiarrítmicos de clase Ia o Ic por vía intravenosa.

El tratamiento concomitante con reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inhibidores de la monoamino oxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B), puede producir un descenso adicional de la frecuencia cardíaca e hipotensión. Se recomienda vigilar los signos vitales.

Dihidropiridinas:

La administración de dihidropiridinas y carvedilol se debe realizar bajo estrecha supervisión médica puesto que se han descrito casos de fallo cardíaco e hipotensión grave.

Nitratos:

Los efectos hipotensores aumentan.

Glucósidos cardiacos:

Con la administración concomitante de carvedilol y digoxina, se ha observado un aumento de aproximadamente 16% en las concentraciones en estado estacionario de digoxina en y del 13% de las de digitoxina en pacientes hipertensos. Se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de digoxina en los momentos de iniciar, ajustar o interrumpir la terapia con carvedilol.

Otros medicamentos anti-hipertensivos:

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

Ciclosporina:

Se han observado incrementos en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina cuando se co-administra con carvedilol, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones de ciclosporina.

Antidiabéticos, incluyendo insulina:

Pueden verse potenciados los efectos hipoglucemiantes de la insulina o de los antidiabéticos orales. Los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados. Por lo tanto es necesario un control regular de la glucemia en los pacientes diabéticos.

Clonidina:

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

Anestésicos por vía inhalatoria:

Debido a la sinergia de efectos sinérgicos e inotrópicos negativos y efectos hipotensores entre carvedilol y ciertos anestésicos, es necesario prestar la máxima atención a estos fenómenos durante la anestesia.

AINES, estrógenos y corticosteroides:

El efecto antihipertensivo de carvedilol disminuye debido a la retención de agua y de sodio.

Medicamentos inductores o inhibidores de las enzimas de citocromo P450:

Durante el tratamiento concomitante con carvedilol, hay que vigilar con especial cuidado a aquellos pacientes que reciban inductores (p.e. rifampicina o barbitúricos) o inhibidores (p.e. cimetidina, ketoconazol, fluoxetina, haloperidol, verapamil, eritromicina,) de las enzimas de citocromo P450, puesto que los primeros pueden disminuir los niveles séricos de carvedilol, o aumentarse con los inhibidores de las enzimas.

Simpaticomiméticos con efectos alfa-miméticos y beta-miméticos:

Riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.

Ergotamina:

Aumento de la vasoconstricción.

Bloqueantes neuromusculares:

Aumento del bloqueo neuromuscular.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de experiencia clínica adecuada de su seguridad en mujeres gestantes. Los estudios de reproducción en animales mostraron toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3), se desconoce el potencial riesgo para los seres humanos.

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte fetal intrauterina así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, pueden ocurrir reacciones adversas en el feto y en el neonato (especialmente hipoglucemia, hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria e hipotermia). En el período postnatal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. Sólo se debería utilizar carvedilol durante el embarazo si es claramente necesario (esto es, si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto/neonato). El tratamiento debería discontinuarse 2-3 días antes de la fecha esperada de parto. Si esto no es posible se debe monitorizar al neonato durante los 2-3 primeros días de vida.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento tiene una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Algunos individuos pueden ver disminuida la capacidad de alerta especialmente durante el inicio y durante el ajuste de la medicación.

4.8. Reacciones adversas

Se han utilizado los siguientes términos para clasificar la frecuencia de los efectos adversos:

Muy Frecuentes ($> 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muy raros ($< 1/1000$), no conocida (no puede establecerse con los datos disponibles)

Las reacciones adversas ocurren principalmente al inicio del tratamiento.

Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca

A continuación se listan las reacciones adversas que aparecieron en los estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca y no observados como frecuentes en los sujetos que recibieron placebo.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: bradicardia, hipotensión postural, hipotensión, edema (incluyendo edema periférico generalizado, edema dependiente y genital, edema en piernas, hipervolemia y sobrecarga de fluidos)

Poco frecuentes: síncope (incluyendo presíncope), bloqueo AV y agravamiento de la insuficiencia cardíaca durante la titulación.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: trombocitopenia.

Muy raros: leucopenia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos*, dolor de cabeza* (normalmente leve), astenia (incluyendo fatiga).

Trastornos oculares

Frecuentes: anomalías de la visión.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, diarrea y vómitos.

Trastornos renales y urinarios

Raros: insuficiencia renal aguda y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o alteración de la función renal (ver sección 4.4).

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: aumento de peso, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipoglucemia y empeoramiento del control de la glucosa sanguínea (en pacientes con diabetes mellitus preexistente) (ver sección 4.4).

* Ocurre especialmente al inicio del tratamiento.

La frecuencia de los efectos adversos no es dosis dependiente, a excepción del mareo, trastornos visuales, bradicardia y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

La contractilidad cardíaca puede disminuir durante el ajuste de dosis, pero es raro.

Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en pacientes con hipertensión y angina

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

Trastornos cardiacos

Frecuentes: bradicardia*, hipotensión postural*

Poco frecuentes: síncope*, alteraciones de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica ó PVD, exacerbación de la claudicación intermitente y fenómeno de Raynaud), bloqueo AV, angina de pecho (incluyendo dolor torácico), síntomas de insuficiencia cardiaca y edema periférico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros: aumento de ALAT, ASAT y gama-GT, trombocitopenia, leucopenia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos*, dolor de cabeza* y fatiga*

Poco frecuentes: parestesia

Trastornos oculares

Frecuentes: reducción del lacrimo (en especial en pacientes que utilizan lentes de contacto), irritación ocular.

Poco frecuentes: anomalías de la visión.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: asma y disnea en pacientes con predisposición

Raros: rinorrea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, dolor abdominal, diarrea

Poco frecuentes: estreñimiento y vómitos

Raros: sequedad de boca

Trastornos renales y urinarios

Raros: trastornos de la micción

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: reacciones de la piel (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, reacción parecida al liquen plano e incremento de la sudoración). Pueden aparecer lesiones psoriasisas o agravarse las existentes.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: dolor en las extremidades

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Casos aislados de reacciones alérgicas

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: impotencia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: trastornos del sueño, depresión, alucinaciones, confusión

Muy raros: psicosis

* Ocurre especialmente al inicio del tratamiento.

Los betabloqueantes no selectivos en particular, es posible que precipiten la manifestación de una diabetes mellitus latente o que una diabetes manifiesta se agrave y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre. Durante el tratamiento con carvedilol son posibles alteraciones leves del balance de glucosa, aunque no son frecuentes.

La frecuencia de los efectos adversos no es dosis dependiente, a excepción del mareo, trastornos visuales, bradicardia y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Una sobredosis puede producir hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden surgir problemas respiratorios, broncoespasmos, vómitos, alteraciones de la conciencia y convulsiones.

Tratamiento

Además de los procedimientos generales, deben vigilarse los signos vitales, si fuera necesario corregirlos en unidades de cuidados intensivos. Se deben tomar las siguientes medidas de soporte: Atropina: 0,5 - 2,0 mg intravenosos. (para el tratamiento de la bradicardia grave). Glucagon: inicialmente 1 - 10 mg intravenosos, seguido si fuera necesario de una perfusión lenta de 2 - 5 mg/hora (para mantener la función cardiovascular).

Simpaticomiméticos de acuerdo a su eficacia y al peso del paciente: dobutamina, isoprenalina o adrenalina.

Si la vasodilatación periférica es el síntoma predominante de la sobredosis, se debe administrar al paciente noradrenalina o etilefrina. La circulación del paciente debe ser monitorizada continuamente.

Si el paciente presenta bradicardia que no responde a la farmacoterapia, se debería iniciar una terapia con marcapasos. Para el tratamiento del broncoespasmo, deberían administrarse beta-simpaticomiméticos (como aerosol o, si estos fueran ineficaces, también por vía intravenosa) o teofilina intravenosa. En presencia de convulsiones, se recomienda la inyección intravenosa lenta de diazepam.

Carvedilol se une fuertemente a proteínas. Por lo tanto, no se puede eliminar mediante diálisis.

¡Importante! En caso de intoxicación grave cuando el paciente está en shock, el tratamiento con medidas de apoyo debe continuarse hasta que el paciente se estabilice durante un período suficientemente largo de tiempo puesto que la eliminación y redistribución de carvedilol parece que es más lenta de lo normal. La duración del tratamiento con antídoto depende de la gravedad de la sobredosis; se debe continuar el tratamiento con medidas de soporte hasta que se estabilice el paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: alfa-y beta- bloqueantes

Código ATC: C07A G02.

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

Carvedilol es una mezcla racémica de 2 estereoisómeros. Ambos enantiómeros presentan propiedades bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos en modelos animales. Las propiedades bloqueantes no selectivas de los receptores beta 1 y beta 2 se atribuyen principalmente al enantiómero S (-).

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

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

En tratamientos prolongados de pacientes con angina, carvedilol ha demostrado tener propiedades anti-isquémicas y aliviar el dolor. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventriculares. En pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca congestiva, carvedilol posee un efecto favorable en la hemodinámica, en la fracción de eyección ventricular izquierda y las dimensiones.

Carvedilol no afecta negativamente al perfil de lípidos séricos ni a los electrolitos. El ratio HDL (lipoproteínas de alta densidad)/LDL (lipoproteínas de baja densidad) no se altera.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Descripción general:

La biodisponibilidad oral absoluta de carvedilol en humanos es aproximadamente del 25%. Los niveles séricos máximos se alcanzan aproximadamente 1 hora después de una dosis. Existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones séricas. En los pacientes hidroxiladores lentos de debrisoquina, las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentaron de 2 a 3 veces comparados a los metabolizadores rápidos. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad, aunque se retrasa el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas plasmáticas. Carvedilol es altamente lipófilo, aproximadamente un 98 - 99% se halla fijado a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg. El efecto de primer paso después de administración oral se eleva a alrededor de un 60-75%

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

Carvedilol se metaboliza ampliamente en varios metabolitos, que se eliminan principalmente en la bilis. Carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado a través de la oxidación del anillo aromático y la glucuronidación. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad beta-bloqueante. Comparados con carvedilol, estos tres metabolitos tienen una débil actividad vasodilatadora. Según los estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenol posee una actividad betabloqueante 13 veces más potente que carvedilol. Sin embargo, las concentraciones metabólicas en humanos son 10 veces menores que las de carvedilol. Dos de los metabolitos hidroxycarbazol de carvedilol son potentes antioxidantes, con una potencia comparada de 30 a 80 veces mayor que carvedilol.

Propiedades en el paciente

La farmacocinética de carvedilol se ve afectada por la edad; en comparación con los sujetos jóvenes, los pacientes de edad avanzada presentan unos niveles plasmáticos aproximadamente un 50% más elevados. En un estudio realizado en pacientes con cirrosis hepática, la biodisponibilidad de carvedilol era 4 veces mayor, el nivel plasmático máximo 5 veces mayor que en sujetos sanos y el volumen de distribución 3 veces mayor que en sujetos sanos. En algunos pacientes hipertensos con insuficiencia renal entre moderada (aclaramiento de creatinina 20-30 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min), se observó un incremento en las concentraciones plasmáticas de carvedilol de, aproximadamente 40-55%, en comparación con pacientes hipertensos con una función renal normal. Sin embargo, se apreció una amplia variabilidad en los resultados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carvedilol no ha demostrado tener potencial mutagénico o carcinogénico.

Dosis altas de carvedilol afectaron a la fertilidad y a la gestación en ratas (aumento del número de abortos). También se observó disminución del peso fetal y retraso en el desarrollo del esqueleto en ratas. Se produjo embriotoxicidad (mayor número de fallecimientos post-implantación) en ratas y en conejos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Crospovidona (tipo A)
Crospovidona (tipo B)
Povidona 30
Sacarosa
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Macrogol 400
Polisorbato 80
Dióxido de Titanio (E171)
Hipromelosa

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases con blisters de PVC/PE/ PVDC /Aluminio.

Tamaños de envase: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de HDPE con cierre de polipropileno de resorte blanco opaco.

Tamaños de envase: 30 y 1.000 comprimidos recubiertos con película.

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No se precisan instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Carvedilol Aristogen 6,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72318
Carvedilol Aristogen 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72315

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

Mayo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2010