

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carvedilol Aristo 6,25 mg comprimidos EFG
Carvedilol Aristo 25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Carvedilol Aristo 6,25 mg comprimidos contiene 6,25 mg de carvedilol .
Excipientes con efecto conocido: Lactosa 61,8 mg

Cada comprimido de Carvedilol Aristo 25 mg comprimidos contiene 25 mg de carvedilol.
Excipientes con efecto conocido: Lactosa 111,5 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.
Carvedilol Aristo 6,25 mg son comprimidos, amarillos, redondos, convexos y ranurados.
Carvedilol Aristo 25 mg son comprimidos, blancos, redondos, convexos y ranurados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial:

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

Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica:

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

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática:

Carvedilol está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), de moderada a grave, de origen isquémico o no isquémico en pacientes sometidos a tratamiento estándar con diuréticos, inhibidores de la ECA, digoxina y/o vasodilatadores.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión esencial:

Se recomienda una dosis única diaria.

Población pediátrica:

No se han establecido la seguridad y eficacia de carvedilol en pacientes menores de 18 años.

Adultos:

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

Pacientes de edad avanzada:

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

Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica:

La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días. A continuación, la dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse posteriormente a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).

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

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática:

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

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

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

En pacientes con un peso corporal inferior a 85 kg, la dosis máxima recomendada es de 25 mg dos veces al día, siendo de 50 mg dos veces al día en pacientes con un peso corporal mayor de 85 kg.

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

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 posológicas antes mencionadas.

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

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al carvedilol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Carvedilol no debe administrarse a pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca descompensada de la clase IV según la New York Heart Association (NYHA) que precise uso de inotrópicos intravenosos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico en pacientes que estén recibiendo tratamiento oral o inhalado.
- Disfunción hepática clínicamente manifiesta.

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

- Hipersensibilidad al fármaco.
- Asma.
- Bloqueo A-V de segundo y tercer grado.
- Bradicardia grave (< 50 latidos por minuto).
- Shock cardiogénico.
- Enfermedad sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
- Hipotensión grave (presión sistólica < 85 mmHg).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva controlada con digitálicos, diuréticos y/o un inhibidor de la ECA, carvedilol debe emplearse con cautela puesto que tanto los digitálicos como el carvedilol enlentecen la conducción AV.
- Dado que, hasta el momento, existen pocos datos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase IV de la NYHA, en caso de ser necesario tratar a este grupo de pacientes con carvedilol debería hacerse con especial precaución. Se recomienda seguir las instrucciones indicadas en este apartado.
- 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 cardíaca congestiva y diabetes, el uso de carvedilol puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre. 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 hipoglucemiante.
- Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con carvedilol a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y presión arterial baja (PA sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En

pacientes con ICC con estos factores de riesgo, debe controlarse la función renal mientras se aumenta la dosis de carvedilol, suspendiéndose la administración del fármaco o reduciendo la dosis si se produce un empeoramiento de la función renal.

- En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia cardíaca o la retención de líquidos puede empeorar durante el aumento de la dosis de carvedilol a una posología más elevada. Si se observasen tales síntomas, debería incrementarse la administración de diuréticos y la dosis de carvedilol no debería ser modificada al alza hasta que no se consiga una estabilización. 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.
- Carvedilol solamente debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente broncoespástico y que **no** reciban tratamiento farmacológico oral o por inhalación en caso de que el beneficio potencial supere el riesgo potencial. En pacientes con tendencia al broncoespasmo, se puede producir distress debido al posible aumento en las resistencias al paso del aire. Durante el comienzo del tratamiento así como en la fase de ajuste posológico de carvedilol, los pacientes deberían estar sometidos a estrecha vigilancia, debiéndose reducir la dosis de carvedilol al observar la más leve evidencia de broncoespasmo durante el tratamiento.
- Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, en caso de que aparecieran diarreas, deberá interrumpirse el tratamiento.

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante:

- El tratamiento con carvedilol no se debería interrumpir de forma súbita, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la retirada debería realizarse de forma gradual (1 - 2 semanas).
- Carvedilol debería usarse con precaución en pacientes con una vasculopatía periférica dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial.
- En pacientes que padecen trastornos circulatorios periféricos (enfermedad de Raynaud) puede producirse una exacerbación de los síntomas.
- Carvedilol, al igual que otros agentes con propiedades beta-bloqueantes, puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis.
- Debería procederse con cautela en pacientes que van a ser sometidos a cirugía general debido a la sinergia de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores entre carvedilol y los anestésicos.
- 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.
- 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.

- Los pacientes que presenten un historial de psoriasis asociada a una terapia con beta-bloqueantes solamente deberían tomar carvedilol después de sopesar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.
- En pacientes que reciben tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, tipo verapamilo o diltiazem, u otros fármacos antiarrítmicos, será necesaria una cuidadosa monitorización del ECG y de la presión arterial.
- Carvedilol debe ser utilizado con precaución en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, hasta que se disponga de una mayor experiencia clínica.
- En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco alfabloqueante antes de utilizar cualquier fármaco betabloqueante. Aunque carvedilol presenta actividades farmacológicas alfa y betabloqueantes, no hay experiencia sobre su uso en esta enfermedad. Por tanto, será necesario tener precaución al administrar carvedilol a pacientes en los que se sospecha la presencia de un feocromocitoma.
- Los fármacos con actividad betabloqueante no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina vasoespástica de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfabloqueante de carvedilol puede prevenir estos síntomas. Sin embargo, es preciso tener precaución al administrar carvedilol a pacientes con sospecha de angina vasoespástica de Prinzmetal.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (p.e. antagonistas de los receptores alfa1) u ocasionen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos.

Al administrar carvedilol y diltiazem conjuntamente por vía oral, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (siendo raras las veces en las que estuvo comprometida la hemodinámica). 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 verapamilo o diltiazem, o antiarrítmicos de la clase I. Estos fármacos no deberían administrarse conjuntamente por vía intravenosa.

Después de la administración concomitante de carvedilol y digoxina, las concentraciones basales mínimas de digoxina se incrementan. Se recomienda una mayor monitorización de los niveles de digoxina en los momentos de iniciar, ajustar o interrumpir la terapia con carvedilol.

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.

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

Hay que actuar con especial cuidado en el caso de pacientes que reciban inductores de oxidasas de función mixta, tales como p.e. rifampicina, puesto que pueden disminuir los niveles séricos de carvedilol, o inhibidores de oxidasas de función mixta, tales como p.e. cimetidina, puesto que pueden elevar sus niveles séricos.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de experiencia clínica adecuada con carvedilol en mujeres gestantes.

Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que carvedilol tenga efectos teratogénicos.

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, pueden producirse efectos adversos en el feto y neonato (especialmente hipoglucemia y bradicardia). En el período postnatal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares.

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

Lactancia

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, estudios llevados a cabo en ratas en período de amamantar a sus crías demostraron que carvedilol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna. 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

Diferentes reacciones individuales pueden dificultar la capacidad de concentración (p.ej., la capacidad del paciente para conducir o para manipular máquinas). Esto sucede especialmente cuando se comienza o cambia el tratamiento y cuando se toma conjuntamente con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se relacionan los efectos adversos observados con carvedilol en las distintas indicaciones.

Hipertensión esencial:

- Trastornos del sistema nervioso:
 - Cefaleas (7,4%), mareos (7,1%) y fatiga (5,1%) que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.
 - Infrecuentemente, estado de ánimo deprimido (<1%), trastornos del sueño (<1%), parestesias (<1%).
- Trastornos cardíacos y vasculares:
 - Hipotensión postural (2,1%), bradicardia (1,1%), e hipotensión (0,8%).

- Infrecuentemente, síncope, especialmente al principio del tratamiento, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías (<1%)), angor pectoris (0,5%), exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud, edema periférico (<1%).
- Rara vez, bloqueo AV (<1%), progresión de la insuficiencia cardíaca (<1%).
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
 - Disnea (1,4%), asma (<1%) y en pacientes predispuestos.
 - Infrecuentemente, obstrucción nasal (0,4%).
- Trastornos gastrointestinales:
 - Molestias gastrointestinales con síntomas como náuseas (2,2%), diarrea (0,9%), dolor abdominal (0,9%); con escasa frecuencia estreñimiento y vómitos (<1%).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
 - Infrecuentemente, reacciones cutáneas (1,2%) (p.e. exantema alérgico, urticaria, prurito y reacciones tipo liquen plano).
- Bioquímica y hematología:
 - Casos aislados de alteraciones en las transaminasas séricas (<1%), trombocitopenia (<1%) y leucopenia (<1%).
- Otros:
 - Dolor en las extremidades (<1%).
 - Disminución del lagrimeo (<1%).
 - Raros casos de impotencia sexual (<1%), alteraciones de la visión (<1%) e irritación ocular (<1%), e infrecuentemente sequedad de boca (0,4%) y trastornos de la micción (<1%).

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

Cardiopatía isquémica:

- Trastornos del sistema nervioso:
 - Mareos (6,6%), fatiga (6,6%) y cefaleas (4,4%), que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.
 - Infrecuentemente, estado de ánimo deprimido (<1%), trastornos del sueño (<1%), parestesias (<1%).
- Trastornos cardíacos y vasculares:
 - Hipotensión (1,8%), hipotensión postural (0,6%) y bradicardia (0,4%).
 - Infrecuentemente, síncope, especialmente al principio del tratamiento, angor pectoris (2,1%), trastornos de la circulación periférica (extremidades frías (<1%)), exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud, edema periférico (<1%).
 - Rara vez, bloqueo AV (<1%), progresión de la insuficiencia cardíaca (<1%).
- Trastornos respiratorios:
 - Disnea (2,2%), asma (<1%) y en pacientes predispuestos.
 - Infrecuentemente, obstrucción nasal (0,3%).
- Trastornos gastrointestinales:
 - Molestias gastrointestinales con síntomas como diarrea (1,5%), dolor abdominal (1,5%), náuseas (1,3%), con escasa frecuencia estreñimiento y vómitos (<1%).

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
 - Infrecuentemente, reacciones cutáneas (1,2%) (p.e. exantema alérgico, urticaria, prurito y reacciones tipo liquen plano).
- Bioquímica y hematología:
 - Casos aislados de alteraciones en las transaminasas séricas (<1%), trombocitopenia (<1%) y leucopenia (<1%).
- Otros:
 - Dolor en las extremidades (<1%).
 - Disminución del lagrimeo (<1%).
 - Raros casos de impotencia sexual (<1%), alteraciones de la visión (<1%) e irritación ocular (<1%), e infrecuentemente sequedad de boca (0,1%) y trastornos de la micción (<1%).

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

Insuficiencia cardíaca congestiva:

- Trastornos del sistema nervioso:
 - Mareos (32,4%).
- Trastornos cardíacos y vasculares:
 - Edema (16,4%), bradicardia (8,8%), hipotensión (8,5%) e hipotensión postural (1,2%).
 - Infrecuentemente, insuficiencia cardíaca (3,8%) durante la fase de ajuste de dosis, síncope (3,4%) y bloqueo AV (2,9%).
- Trastornos gastrointestinales:
 - Diarrea (11,8%), náuseas (8,5%) y vómitos (6,3%).
- Hematología:
 - Trombocitopenia (2,0%).
- Metabolismo:
 - Hiperglucemia (12,2%, en pacientes con diabetes mellitus existente con anterioridad, véase la sección Advertencias 4.4), e hipercolesterolemia (4,1%).
- Otros:
 - Anomalías de la visión (5,0%).
 - Infrecuentemente, anomalías de la función renal (1,7%) en pacientes con enfermedad vascular difusa o deterioro de la función renal (véase Advertencias, sección 4.4) e insuficiencia renal aguda (1,2%).

La frecuencia de los efectos adversos no es proporcional a la dosis con excepción del mareo, los trastornos de la visión y la bradicardia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

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

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

Atropina: 0,5 - 2,0 mg i.v. (en caso de una bradicardia excesiva).

Glucagón: inicialmente de 1 a 10 mg i.v., luego entre 2 y 5 mg/h en régimen de infusión prolongada (para proporcionar apoyo a la función cardiovascular).

Simpaticomiméticos en función del peso corporal y del efecto deseado: dobutamina, isoprenalina, orciprenalina o adrenalina.

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 - si estos fueran ineficaces, también por vía intravenosa) o aminofilina por vía intravenosa.

En presencia de convulsiones, se recomienda la inyección i.v. lenta de diazepam o clonazepam.

Nota: En caso de intoxicación grave con síntomas de shock, el tratamiento con antídotos debe continuarse 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. La duración del tratamiento con antídotos dependerá de la gravedad de la sobredosificación; por tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se estabilice.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Carvedilol es un agente beta-bloqueante vasodilatador no selectivo con propiedades antioxidantes. Ha podido demostrarse que la vasodilatación se consigue principalmente por mediación del bloqueo selectivo de adrenoreceptores alfa 1.

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

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

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

Carvedilol es un potente antioxidante y un eliminador de radicales libres de oxígeno. Las propiedades antioxidantes de carvedilol y sus metabolitos se demostraron en estudios animales in vitro e in vivo y en algunos tipos de células humanas in vitro.

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

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

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

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.

Se mantiene una relación normal entre lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad (HDL/LDL).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de carvedilol en humanos es del 25%. Los niveles séricos máximos se alcanzan 1 hora después de una dosis oral. Existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones séricas. La ingesta de alimentos no afecta ni a la biodisponibilidad ni a la concentración sérica máxima, si bien se prolonga el tiempo hasta alcanzar las máximas concentraciones séricas. Carvedilol es altamente lipófilo, aproximadamente un 98 - 99% se halla fijado a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg y se halla aumentado en pacientes con cirrosis hepática. El efecto de primer paso después de administración oral se eleva a alrededor de un 60-75%; en animales se ha demostrado la circulación enterohepática de la sustancia original.

Metabolismo o Biotransformación

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

Eliminación

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 vía biliar es la principal vía de eliminación, excretándose por las heces en forma de metabolitos.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

• **Farmacocinética en grupos especiales**

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios sobre carcinogenicidad realizados en ratas y ratones, que utilizaban dosis de hasta 75 mg/kg/día y 200 mg/kg/día, respectivamente, (de 38 a 100 veces¹ la dosis humana máxima recomendada [DHMR]), carvedilol no tenía efecto carcinogénico.

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

La administración de carvedilol a ratas preñadas a dosis que eran tóxicas para las madres (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 veces¹ la DHMR) ocasionó una disminución de la fertilidad (escaso apareamiento, menos cuerpos lúteos e implantes, y menor respuesta embrionica). Dosis de ≥ 60 mg/kg (≥ 30 veces¹ la DHMR) causaron retrasos en el crecimiento físico/desarrollo de las crías. Se observó embriotoxicidad (mayor número de fallecimientos post-implantación) pero no se detectaron malformaciones en ratas y conejos a unas dosis de 200 mg/kg y 75 mg/kg respectivamente (38 a 100 veces la DHMR).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carvedilol Aristo 6,25 mg:

- Lactosa monohidrato,
- celulosa microcristalina,
- crospovidona,
- povidona K 30,
- sílice coloidal anhidra,
- estearato magnésico y
- óxido férrico amarillo (E 172).

Carvedilol Aristo 25 mg:

- Lactosa monohidrato,
- celulosa microcristalina,
- crospovidona,
- povidona K 30,
- sílice coloidal anhidra y
- estearato magnésico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Carvedilol Aristo 6,25 mg comprimidos EFG: 24 meses.

Carvedilol Aristo 25 mg comprimidos EFG: 48 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar protegido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Carvedilol Aristo 6,25 mg comprimidos se presenta en blister de PVC/Aluminio, conteniendo 28 comprimidos.

Carvedilol Aristo 25 mg comprimidos se presenta en blister de PVC/Aluminio, conteniendo 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Carvedilol Aristo 6,25 mg comprimidos: 66.237

Carvedilol Aristo 25 mg comprimidos: 66.236

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

Julio 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2004