

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

ANEXO I – FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carvedilol NORMON 6,25 mg comprimidos EFG.

Carvedilol NORMON 25 mg comprimidos EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Carvedilol NORMON 6,25 mg comprimidos contiene:

Carvedilol 6,25 mg.

Excipiente: 109,25 mg lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Cada comprimido de Carvedilol NORMON 25 mg comprimidos contiene:

Carvedilol 25 mg.

Excipiente: 109,25 mg lactosa (como lactosa monohidrato).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos de Carvedilol NORMON 6,25 mg son de color amarillo, redondos, biconvexos, con barra de rotura y marcados con “C/6,25” en una cara y anónimos en la otra. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Los comprimidos de Carvedilol NORMON 25 mg son de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos, con barra de rotura y marcados con “C/25” en una cara y anónimos en la otra. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

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 cardiaca congestiva sintomática:

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

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración:

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

Posología:

Hipertensión esencial:

Se recomienda una dosis única diaria.

Adultos:

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

Pacientes de edad avanzada:

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

Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica:

Adultos:

La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos

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

Pacientes de edad avanzada:

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

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática:

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

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

Adultos y pacientes de edad avanzada:

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

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

Antes de cada aumento de dosis, el médico debería examinar al paciente, evaluando la aparición de síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o de la vasodilatación.

Un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca o la existencia de una retención de líquidos deberían ser tratados con mayores dosis de diuréticos, aunque ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir temporalmente su tratamiento. (ver sección 4.4)

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

Inicialmente, los síntomas de vasodilatación pueden corregirse mediante una reducción en la

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

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con disfunción hepática:

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

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos de carvedilol y deben vigilarse más cuidadosamente (ver sección 5.2).

Como ocurre con otros beta-bloqueantes y especialmente en pacientes coronarios, la supresión de carvedilol debe realizarse gradualmente (ver sección 4.4).

Niños y adolescentes (menores de 18 años):

Carvedilol no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a que no existen datos suficientes sobre seguridad y eficacia.

4.3. Contraindicaciones

Carvedilol no debe administrarse a pacientes con:

- Insuficiencia cardiaca 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 carvedilol o a alguno de los excipientes
- Asma bronquial
- 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 cardiaca 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 (ver sección 4.5).
- Dado que, hasta el momento, existen pocos datos en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clase IV de la NYHA, en caso de ser necesario tratar a este grupo de pacientes con carvedilol debería hacerse con especial precaución. Se recomienda seguir las instrucciones indicadas en este apartado.
- 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. 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 cardiaca congestiva y presión arterial baja (PA sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con ICC con estos factores de riesgo, debe controlarse la función renal mientras se aumenta la dosis de carvedilol, suspendiéndose la administración del fármaco o reduciendo la dosis si se produce un empeoramiento de la función renal.
- En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, la insuficiencia cardiaca 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. (Ver sección 4.5)

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 (ver sección 4.5).
- 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 (ver sección 4.5).
- 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.

Advertencia sobre excipientes:

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

Uso en deportistas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene carvedilol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

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.

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

Inhibidores e inductores del CYP2D6 y el CYP2C9 pueden modificar estereoselectivamente el metabolismo sistémico y/o pre sistémico del carvedilol, provocando un incremento o disminución de las concentraciones plasmáticas del R y S-carvedilol (ver sección 5.2).

- Verapamilo, diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos:

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.

Verapamilo, diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos en combinación con carvedilol pueden aumentar el riesgo de alteraciones en la conducción AV. (Ver sección 4.4).

- Digoxina:

Después de la administración concomitante de carvedilol y digoxina, las concentraciones de digoxina se incrementan. Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina al iniciar, ajustar o interrumpir la terapia con carvedilol (ver sección 4.4).

- Clonidina:

La administración concomitante de clonidina con medicamentos con propiedades β -bloqueantes, puede aumentar la presión sanguínea y disminuir el ritmo cardiaco.

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.

- Insulina y antidiabéticos orales:

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 (ver sección 4.4).

- Inductores e inhibidores del metabolismo hepático:

Inhibidores del CYP2D6, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fluoxetina y paroxetina, o los antiarrítmicos quinidina o propafenona, pueden incrementar los niveles de carvedilol. En un estudio en pacientes con insuficiencia cardiaca, la fluoxetina inhibió estereoselectivamente el metabolismo del carvedilol, resultando en un incremento del 77% de mediana en el AUC del R(+)-carvedilol. Este aumento no provocó un aumento de los efectos adversos, presión sanguínea o ritmo cardiaco.

En un estudio de 12 voluntarios sanos, la administración de rifampicina disminuyó los niveles plasmáticos de carvedilol; muy probablemente por la inducción de la glicoproteína P, la cual provocó una disminución de la absorción intestinal de carvedilol y consecuentemente un descenso de su efecto antihipertensivo.

- Depresores de Catecolaminas:

En pacientes que toman concomitantemente fármacos con propiedades beta-bloqueantes y fármacos depresores de catecolaminas (p.e. reserpina, y los inhibidores de la monoaminoxidasa IMAO) se han observado signos de hipotensión y/o bradicardia severa.

- Ciclosporina:

En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral experimentaron un incremento de la concentración plasmática de ciclosporina tras la iniciación del tratamiento con carvedilol

Parece ser que el carvedilol incrementa la absorción de ciclosporina oral por medio de la inhibición de la actividad de la glicoproteína P en el intestino. Para intentar mantener la concentración plasmática de ciclosporina dentro de los niveles terapéuticos, fue necesario reducir un 10-20% la dosis de ciclosporina en estos pacientes.

Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de dosis, se recomienda monitorizar los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con carvedilol y ajustar la dosis de ciclosporina adecuadamente.

No es esperable una interacción entre la administración de ciclosporina vía intravenosa y el tratamiento concomitante con carvedilol.

- Anestésicos:

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

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

El uso conjunto de AINES y bloqueantes β -adrenérgicos puede producir un incremento en la presión sanguínea.

- Vasodilatadores β -agonistas:

Los betabloqueantes no cardioselectivos pueden impedir el efecto broncodilatador de los broncodilatadores β -agonistas. Se recomienda una minuciosa monitorización en estos pacientes (ver sección 4.4).

- Alimentos:

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Carvedilol NORMON durante el embarazo y la lactancia.

Los estudios en animales no proporcionaron evidencia alguna de que carvedilol tenga efectos teratogénicos (ver sección 5.3).

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.

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

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$).

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Muy raras ($< 1/10.000$, incluyendo informes aislados).

A continuación se relacionan los efectos adversos observados con carvedilol en las distintas indicaciones. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Hipertensión esencial:

- Trastornos del sistema nervioso:
 - Muy frecuentes: Cefaleas, mareos, fatiga y astenia que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.
 - Poco frecuentes: Estado de ánimo deprimido, trastornos del sueño, parestesias.
- Trastornos cardíacos:
 - Frecuentes: Hipotensión postural, bradicardia, e hipotensión.

- Poco frecuentes: Síncope, especialmente al principio del tratamiento, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías) , angor pectoris, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud, edema periférico (<1%).
 - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
 - Frecuentes: Asma y disnea en pacientes predispuestos.
 - Raras: Obstrucción nasal
 - Trastornos gastrointestinales:
 - Frecuentes: Molestias gastrointestinales con síntomas como náuseas, diarrea, dolor abdominal.
 - Poco frecuentes: Estreñimiento y vómitos .
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
 - Poco frecuentes: Reacciones cutáneas (p.e. exantema alérgico, urticaria, prurito y reacciones tipo liquen plano).
 - Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
 - Muy raras: Alteraciones en las transaminasas séricas , trombocitopenia y leucopenia .
 - Otros:
 - Frecuentes: Dolor en las extremidades , disminución del lagrimeo, irritación ocular.
 - Poco frecuentes: Impotencia sexual , alteraciones de la visión.
 - Raras: Sequedad de boca y trastornos de la micción (<1%).
 - Muy raras: Reacciones alérgicas.

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.

Experiencia post-Comercialización:

Muy raras: Se ha informado de casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres que se han resuelto discontinuando el tratamiento.

Cardiopatía isquémica:

- Trastornos del sistema nervioso central:
 - Muy frecuentes: Mareos, fatiga, cefaleas y astenia que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.
 - Poco frecuentes: Estado de ánimo deprimido, trastornos del sueño, parestesias.

- Trastornos cardíacos:
 - Frecuentes: Hipotensión, hipotensión postural y bradicardia .
 - Poco frecuentes: Síncope, especialmente al principio del tratamiento, angor pectoris, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías), exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud, edema periférico (<1%).

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
 - Frecuentes: Asma y disnea , en pacientes predispuestos.
 - Raras: obstrucción nasal.

- Trastornos gastrointestinales:
 - Frecuentes: Molestias gastrointestinales con síntomas como diarrea, dolor abdominal, náuseas .
 - Poco frecuentes: Estreñimiento y vómitos.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
 - Poco frecuentes; Reacciones cutáneas (p.e. exantema alérgico, urticaria, prurito y reacciones tipo liquen plano).

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
 - Muy raros: Alteraciones en las transaminasas séricas, trombocitopenia y leucopenia.

- Otros:
 - Frecuentes: Dolor en las extremidades y disminución del lagrimeo.
 - Poco frecuentes: Impotencia sexual, alteraciones de la visión e irritación ocular.
 - Raras: Sequedad de boca y trastornos de la micción .

- Muy raras: Reacciones alérgicas.

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 cardiaca congestiva:

- Trastornos del sistema nervioso central:
 - Muy frecuentes: Mareos y astenia, cefalea, fatiga que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.
- Trastornos cardíacos:
 - Muy frecuentes: Edema, bradicardia,, hipotensión e hipotensión postural.
 - Poco frecuentes: Insuficiencia cardiaca durante la fase de ajuste de dosis, síncope ,bloqueo AV y angina de pecho.
- Trastornos gastrointestinales:
 - Frecuentes: Diarrea, náuseas y vómitos.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
 - Raras: Trombocitopenia.
 - Muy raras: Leucopenia.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
 - Frecuentes: Hiperglucemia (en pacientes con diabetes mellitus existente con anterioridad, ver sección 4.4), e hipercolesterolemia.
- Otros:
 - Frecuentes: Anomalías de la visión.

- Raras: Anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa o deterioro de la función renal (ver sección 4.4) e insuficiencia renal aguda.

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

Experiencia post-Comercialización

Muy raras: Se ha informado de casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres, que han discontinuado el tratamiento.

4.9. Sobredosis

Síntomas de 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.

Tratamiento de una sobredosis: 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 sobredosis grave con síntomas de shock, el tratamiento con antidotos 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 antidotos dependerá de la gravedad de la sobredosis; por tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se estabilice.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes adrenérgicos β -bloqueantes (clase II)

Código ATC: CO7A G02-Sistema cardiovascular (agentes alfa y beta bloqueantes)

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 cardiaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionalismo renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías (que se observan frecuentemente con 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 cardiaca 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).

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

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

La mortalidad de cualquier causa se redujo en un 35%, desde un 19.7% en el grupo placebo a un 12.8% en el grupo de carvedilol (riesgo proporcional COX; P= 0,00013).

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 un sustrato de la glicoproteína P, la cual interviene significativamente en la biodisponibilidad de algunos fármacos.

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.

Carvedilol es extensamente metabolizado por el hígado, vía oxidación y conjugación.

El metabolismo oxidativo de carvedilol es estereoselectivo. El enantiomero R es predominantemente metabolizado a través del CYP2D6 y el CYP1A2, mientras que el enantiómero S es fundamentalmente metabolizado mediante el CYP2C9 y en menor medida por el CYP2D6. Otros isoenzimas de la familia del CYP450 involucradas en el metabolismo del carvedilol incluyen al CYP3A4, CYP2E1 y CYP2C19.

La concentración plasmática máxima del R-carvedilol es aproximadamente dos veces más alta que la del S-carvedilol.

El enantiómero R es predominantemente metabolizado mediante hidroxilación.

En metabolizadores lentos del CYP2D6 puede producirse un aumento en la concentración plasmática del carvedilol, principalmente del enantiómero R, conduciendo a incrementar la actividad alfabloqueante.

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

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

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.

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 crónica, 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 embrionaria). 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 Normon 6,25 mg comprimidos contiene: Lactosa monohidrato, povidona, crospovidona, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (E-172) y sílice coloidal.

Carvedilol Normon 25 mg comprimidos contiene: Lactosa monohidrato, povidona, crospovidona, estearato de magnesio y sílice coloidal.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Carvedilol NORMON 6,25 mg: 2 años.

Carvedilol NORMON 25 mg: 3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Proteger de la humedad.

Puesto que los comprimidos se decoloran al estar expuestos a la luz, se recomienda conservarlos en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Carvedilol NORMON 6,25 mg Comprimidos se presenta en envases conteniendo 28 y 500 comprimidos en embalaje alveolar (blister) de Aluminio/Aluminio-poliámida- PVC

Carvedilol NORMON 25 mg Comprimidos se presenta en envases conteniendo 28 y 500 comprimidos en embalaje alveolar (blister) de Aluminio/Aluminio-poliámida-PVC.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Carvedilol NORMON 6,25 mg comprimidos EFG: N° de Registro 68.876

Carvedilol NORMON 25 mg comprimidos EFG: N° de Registro 68.877

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

Fecha de la primera autorización: 04/Junio/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2016

1Basado en una DHMR de 100 mg/día para "El tratamiento a largo plazo de la cardiopatía coronaria".
(Solicitud de autorización de comercialización pendiente de aprobación en algunos estados miembros de la CE).