

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Stovadis 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de carvedilol y 5 mg de ivabradina (equivalente a 5,390 mg de ivabradina en forma de hidrocloreuro).

Excipiente(s) con efecto conocido: lactosa monohidrato (68,055 mg para Stovadis 6,25/5 mg, 65,360 mg para Stovadis 6,25/7,5 mg, 78,710 mg para Stovadis 12,5/5 mg, 76,015 mg para Stovadis 12,5/7,5 mg, 85,530 mg para Stovadis 25/5 mg y 82,835 mg para Stovadis 25/7,5 mg).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color blanco, octogonal, (25/5 mg) (diámetro 7,8 mm) grabado con CI6 en una cara y en la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Stovadis está indicado como terapia de sustitución en pacientes adultos con ritmo sinusal normal ya controlado con ivabradina y carvedilol tomados concomitantemente al mismo nivel de dosis para:

- el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias
- el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) con disfunción sistólica

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada de Stovadis es un comprimido dos veces al día, uno por la mañana y otro por la noche.

Stovadis sólo debe utilizarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales dados simultáneamente cuando el carvedilol y la ivabradina están en la dosis óptima.

No se recomienda la combinación de una dosis fija para el inicio del tratamiento.

Si se requiere un cambio de posología, se debe realizar un reajuste de los componentes individuales, asegurando que el paciente mantenga una dosis óptima de carvedilol e ivabradina. Se recomienda que la decisión de reajustar el tratamiento se tome disponiendo de mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, la dosis de los componentes individuales carvedilol e ivabradina se reducirá, asegurando que el paciente se mantiene con una dosis óptima de carvedilol e ivabradina. Tras la reducción de la dosis, la frecuencia cardíaca debe ser monitorizada (ver sección 4.4).

El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis.

#### *Insuficiencia renal*

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina mayor de 15 ml/min y PAS >100 mmHg no precisan ningún ajuste posológico (ver sección 5.2).

No existen datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min. Stovadis debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min.

Se recomienda una monitorización de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y PAS <100 mmHg.

#### *Insuficiencia hepática*

Puede ser necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). Stovadis está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

#### *Pacientes de edad avanzada*

Stovadis puede ser administrado con precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Stovadis en niños y adolescentes. No existen datos disponibles con Stovadis. Los datos actualmente disponibles con ivabradina están descritos en la sección 5.1.

#### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos de Stovadis se deben tomar dos veces al día durante una comida (ver sección 5.2).

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a algún beta-bloqueante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Insuficiencia hepática grave;
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable/descompensada;
- Angina inestable;
- Angina de Prinzmetal;
- Bloqueo A-V de 2º o 3º grado;
- Enfermedad del nodo sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular);
- Bradicardia sintomática o grave (< 50 latidos por minuto);
- Infarto agudo de miocardio;

- Shock cardiogénico;
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos);
- Enfermedad vascular periférica grave (ej. fenómeno de Raynaud);
- Hipotensión grave (presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial diastólica <50 mmHg);
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada con obstrucción bronquial;
- Historia de broncoespasmo o asma;
- Acidosis metabólica;
- Feocromocitoma no tratado;
- Combinación con verapamilo o diltiazem que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardíaca (ver sección 4.5);
- Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona (ver secciones 4.5 y 5.2);
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.6).

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

##### Advertencias especiales

##### *Falta de beneficio sobre eventos cardiovasculares en pacientes con angina de pecho crónica estable sintomática*

Stovadis está indicado sólo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable ya que ivabradina no ha demostrado efectos beneficiosos sobre eventos cardiovasculares (ej. infarto de miocardio o muerte cardiovascular) (ver sección 5.1).

##### *Medición de la frecuencia cardíaca*

Dado que la frecuencia cardíaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se mida la frecuencia cardíaca en reposo en pacientes en tratamiento con ivabradina cuando se considere necesario un ajuste de dosis, se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas. Esto también aplica a pacientes con una frecuencia cardíaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis (ver sección 4.2).

##### *Arritmias cardíacas*

La ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej. taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, Stovadis no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.

En pacientes tratados con ivabradina, el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está aumentado (ver sección 4.8). La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I. Se recomienda una monitorización clínica regular de los pacientes tratados con ivabradina para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística), que debe también incluir monitorización electrocardiográfica si está indicado clínicamente (ej. en caso de angina exacerbada, palpitaciones, pulso irregular).

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen. Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con Stovadis.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente.

#### *Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja*

No se debe iniciar el tratamiento con Stovadis en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 50 latidos por minuto (ver sección 4.3).

Si, durante el tratamiento con Stovadis, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se debe reducir progresivamente la dosis de los componentes individuales, asegurando que el paciente se mantiene en una dosis óptima de carvedilol e ivabradina o se suspenderá el tratamiento (ver sección 4.2).

#### *Combinación con bloqueantes de canales de calcio*

El uso concomitante de Stovadis con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5). No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (ver sección 5.1).

#### *Insuficiencia cardíaca crónica*

La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con Stovadis. Stovadis no está recomendado en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados de esta población con ivabradina.

Stovadis se debe utilizar con precaución en combinación con glucósidos digitálicos, ya que estos productos, al igual que el carvedilol, pueden enlentecer la conducción AV (ver sección 4.5).

#### *Ictus*

No se recomienda el uso de Stovadis inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos con ivabradina en estas situaciones.

#### *Función visual*

Ivabradina influye en la función retiniana. No existe evidencia de un efecto tóxico del tratamiento a largo plazo con ivabradina sobre la retina (ver sección 5.1). Se considerará la suspensión del tratamiento si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

#### *Precauciones de uso*

##### *Suspensión del tratamiento*

La toma de ivabradina se puede interrumpir si es necesario, sin embargo no se debe cesar el tratamiento con beta-bloqueantes bruscamente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica. La interrupción

del tratamiento con Stovadis debe ser continuado con la toma inmediata de comprimidos de carvedilol, asegurándose que el paciente mantiene una dosis óptima de carvedilol. Se debe disminuir progresivamente la posología individual del carvedilol; por ejemplo, reduciendo la dosis diaria a la mitad cada tres días. Si es necesario, se puede iniciar de manera simultánea una terapia de sustitución para prevenir la exacerbación de la angina de pecho. Si el paciente desarrolla cualquier síntoma, la dosis se debe reducir más lentamente.

#### *Función renal en insuficiencia cardíaca congestiva*

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con carvedilol a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y presión arterial baja (PAS < 100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa, y/o insuficiencia renal subyacente.

#### *Pacientes con hipotensión*

Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada, y por tanto la ivabradina debe usarse con precaución en estos pacientes. Stovadis está contraindicado en pacientes con hipotensión grave (presión arterial sistólica < 90 mmHg, presión arterial diastólica < 50 mmHg) (ver sección 4.3).

#### *Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas*

No existe evidencia de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, al no disponer de datos suficientes, la cardioversión con corriente continua de carácter no urgente deberá considerarse 24 horas después de la última dosis de Stovadis.

#### *Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT*

Debe evitarse el uso de Stovadis en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo (ver sección 4.5). Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

La reducción de la frecuencia cardíaca, como la causada por ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto *Torsades de pointes*.

#### *Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial.*

En el estudio SHIFT un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar en un intervalo apropiado.

#### *Pacientes diabéticos*

Carvedilol puede enmascarar los síntomas y signos de una hipoglucemia aguda. En pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus, el uso de carvedilol puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos en tratamiento con Stovadis es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia, debiéndose efectuar el correspondiente ajuste de la terapia hipoglucemiante si es necesario (ver sección 4.5).

#### *Enfermedad vascular periférica*

Stovadis debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica, dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de la enfermedad. Lo mismo ocurre a los pacientes con enfermedad de Raynaud, puesto que puede producirse una exacerbación o empeoramiento de los síntomas. Stovadis está contraindicado en caso de enfermedad vascular periférica grave (ver sección 4.3).

#### *Anestesia y cirugía mayor*

Los beta-bloqueantes reducen el riesgo de arritmias en la anestesia, sin embargo, el riesgo de hipotensión también puede aumentar. Por tanto, se debe tener precaución con el uso de ciertos fármacos anestésicos, debido a la sinergia de los efectos inotrópicos negativos del carvedilol y los anestésicos (ver sección 4.5).

#### *Tirotoxicosis/hipertiroidismo*

Los beta-bloqueantes, como el carvedilol, pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo y los síntomas de una tirotoxicosis.

#### *Lentes de contacto*

Se debe advertir a las personas que utilicen lentes de contacto y estén en tratamiento con Stovadis, ya que se puede disminuir la secreción lacrimal, debido a que contiene carvedilol.

#### *Hipersensibilidad*

Stovadis 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 como el carvedilol, pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas.

#### *Psoriasis*

En pacientes que presenten un historial personal o familiar de psoriasis asociado a una terapia con beta-bloqueantes, Stovadis debe prescribirse solamente después de sopesar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio ya que los beta-bloqueantes pueden empeorar las reacciones de la piel.

#### *Feocromocitoma*

En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco alfa-bloqueante antes de utilizar cualquier fármaco betabloqueante. Aunque carvedilol presenta actividades farmacológicas alfa y beta-bloqueantes, no hay experiencia sobre su uso en esta enfermedad. Por tanto, será necesario tener precaución al administrar Stovadis a pacientes en los que se sospecha la presencia de un feocromocitoma.

#### *Otras precauciones*

Debido a la limitada experiencia clínica, carvedilol no debe utilizarse en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, hipotensión ortostática, miocarditis aguda, obstrucción hemodinámicamente importante de las válvulas cardíacas o del tracto de salida ventricular, enfermedad arterial periférica en etapa terminal o tratamiento concomitante con antagonistas de los receptores  $\alpha_1$  o agonistas de los receptores  $\alpha_2$ .

#### *Excipientes*

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

No se han observado interacciones entre carvedilol e ivabradina en un estudio de interacción realizado con voluntarios sanos. A continuación se proporciona la información sobre las interacciones con otros productos que son conocidos por los principios activos individuales.

Ivabradina se metaboliza únicamente por el CYP3A4 y es un inhibidor muy débil de este citocromo. Se ha demostrado que ivabradina no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden interactuar con ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. En los estudios de interacción con otros medicamentos se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva (ver sección 4.4).

Carvedilol es a la vez un sustrato y un inhibidor de la glicoproteína-P. Por lo tanto, si se administra carvedilol concomitantemente es posible que aumente la biodisponibilidad de los medicamentos que son transportados por la glicoproteína-P. Además, la biodisponibilidad del carvedilol puede ser alterada por inductores o inhibidores de la glicoproteína-P.

Tanto los inhibidores como los inductores de las isoenzimas CYP2D6 y CYP2C9 pueden alterar el metabolismo sistémico y presistémico del carvedilol de manera estereoselectiva, lo que puede reducir o elevar la concentración plasmática de R- y S-carvedilol (ver sección 5.2).

A continuación se enumeran algunos de los tipos de interacciones que se han observado en pacientes o sujetos sanos. Sin embargo, esta lista no es exhaustiva.

*Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3):*

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Inhibidores potentes del CYP3A4 (antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona)	Ivabradina <i>Uso concomitante contraindicado</i>	Interacción farmacocinética: El uso concomitante de ivabradina con inhibidores potentes del CYP3A4 está contraindicado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces. (ver sección 4.3)
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Durante el tratamiento concomitante con carvedilol, hay que vigilar con especial cuidado a aquellos pacientes que reciban inhibidores de las enzimas del citocromo P450 (ej. cimetidina, fluoxetina, verapamilo, ketoconazol, haloperidol, eritromicina).
Inhibidores moderados del CYP3A4 (diltiazem, verapamilo)	Ivabradina <i>Uso concomitante contraindicado</i>	Interacción farmacocinética y farmacodinámica: Estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm (ver sección 4.3).
	Carvedilol <i>Uso concomitante con</i>	Al administrar carvedilol con diltiazem, verapamilo, se han observado casos aislados de

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
	<i>precaución</i>	alteraciones en la conducción (raramente con efecto hemodinámico). Por lo tanto, y tal y como ocurre con otros fármacos con actividad beta-bloqueante, se recomienda someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial al administrarle conjuntamente por vía oral, carvedilol con antagonistas del calcio tipo verapamilo o diltiazem, debido al aumento del riesgo de alteraciones de la conducción AV.

*Uso concomitante no recomendado (ver sección 4.4):*

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
Medicamentos que prolongan el intervalo QT <u>Medicamentos cardiovasculares que prolongan el intervalo QT</u> (ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona). <u>Medicamentos no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT</u> (ej. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).	Ivabradina <i>Uso concomitante no recomendado</i>	Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca (ver sección 4.4).
	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución con amiodarona</i>	En pacientes con insuficiencia cardíaca, la amiodarona redujo el aclaramiento de S-carvedilol, muy probablemente por inhibición del CYP2C9. La concentración plasmática media de R-carvedilol permaneció sin cambios. Como resultado, existe el riesgo potencial de aumento del beta-bloqueo causado por un aumento en la concentración plasmática de S-carvedilol.  Al administrar carvedilol con amiodarona, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (raramente con efecto hemodinámico).  Se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización en el caso de administración concomitante de carvedilol y amiodarona (vía oral), ya que se han descrito casos de bradicardia, paro cardíaco y fibrilación ventricular justo después del inicio del tratamiento con un beta-bloqueante (como el carvedilol) en pacientes que habían recibido amiodarona.
Agente antiarrítmico intravenoso (diferentes a verapamilo, diltiazem)	Carvedilol <i>Uso concomitante no recomendado</i>	Existe riesgo de insuficiencia cardíaca en el caso de tratamiento intravenoso concomitante de carvedilol con antiarrítmicos de clase Ia o Ic. Debe realizarse una monitorización cuidadosa en el caso de un uso concomitante de betabloqueantes con este tipo de agentes.
Zumo de pomelo	Ivabradina <i>Uso concomitante no recomendado</i>	La exposición a la ivabradina se duplicó tras la administración junto con zumo de pomelo. Por tanto, se debe evitar la ingesta de zumo de pomelo.



*Uso concomitante con precaución:*

<b>Interacción conocida con los siguientes productos</b>	<b>Componente</b>	<b>Interacción con otros medicamentos</b>
Inhibidores moderados del CYP3A4 (diferentes a diltiazem, verapamilo) ej. Fluconazol	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	El uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol) puede plantearse a la dosis inicial de 2,5 mg, dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.
Enzimas inductoras del Citocromo P450	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, <i>Hypericum perforatum</i> [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina a la dosis de 10 mg, dos veces al día, con la hierba de San Juan reducía a la mitad el AUC de ivabradina. Deberá restringirse la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.
	Carvedilol <i>Uso concomitante con rifampicina con precaución</i>	En un estudio con 12 sujetos sanos, la administración de rifampicina con carvedilol redujo las concentraciones plasmáticas de carvedilol en un 70%, probablemente por inducción de la glicoproteína-P. Esto provocó una disminución en la absorción intestinal del carvedilol y un efecto antihipertensivo.
Cimetidina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Cimetidina aumentó el AUC en un 30% pero no causó cambios en la Cmáx. Se requiere precaución en aquellos pacientes que reciben inductores de oxidasas de función mixta como cimetidina, ya que los niveles séricos de carvedilol pueden verse incrementados. Sin embargo, basado en el efecto de la cimetidina relativamente pequeño sobre los niveles de carvedilol, la posibilidad de cualquier interacción clínicamente importante es mínima.
Fluoxetina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En un estudio aleatorizado, cruzado, en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca, la coadministración de carvedilol con fluoxetina, un fuerte inhibidor del CYP2D6, resultó en la inhibición estereoselectiva del metabolismo del carvedilol con un aumento del 77% en el AUC del enantiómero R (+). Sin embargo, no se observaron diferencias en los eventos adversos, la presión arterial o la frecuencia cardíaca entre los grupos de tratamiento.
Glucósidos cardíacos (digoxina, digitoxina)	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Las concentraciones de digoxina y digitoxina aumentan cuando se administra concomitantemente digoxina y carvedilol. Digoxina, digitoxina y carvedilol prolongan el tiempo de conducción AV y, por lo tanto, se recomienda monitorizar los niveles de digoxina al iniciar, ajustar o interrumpir el tratamiento con Stovadis.
Ciclosporina	Carvedilol <i>Uso concomitante con</i>	En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
	<i>precaución</i>	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 inhibiendo la actividad de la glicoproteína P intestinal. Para mantener los niveles terapéuticos, fue necesario reducir la dosis de ciclosporina en un 30% de los pacientes, mientras que otros pacientes no requirieron ajuste de dosis. De media, la dosis se redujo en estos pacientes un 20% aproximadamente. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de dosis, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con Stovadis 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.
Insulina y antidiabéticos orales	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los beta-bloqueantes pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Por lo tanto, se recomienda un control regular de la glucemia en pacientes tratados con insulina o hipoglucemiantes orales.
Depletores de Catecolaminas	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	En pacientes que toman concomitantemente fármacos con propiedades beta-bloqueantes (como carvedilol) y fármacos que pueden producir una depleción de catecolaminas (p.ej. reserpina, guanitidina, metildopa, guanfacina y los inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto para inhibidores MAO-B)) se deben controlar cuidadosamente los signos de hipotensión y/o bradicardia severa.
Clonidina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	La administración concomitante de clonidina con medicamentos beta-bloqueantes (como carvedilol), puede aumentar la presión sanguínea y disminuir el ritmo cardíaco. Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con beta-bloqueantes y clonidina, se debe retirar primero el beta-bloqueante. El tratamiento con clonidina debe ser retirado varios días después disminuyendo paulatinamente la dosis.
Dihidropiridina	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	La administración de dihidropiridinas y carvedilol se debe realizar bajo estrecha supervisión médica puesto que se han descrito casos de insuficiencia cardíaca e hipotensión grave.
Anestésicos	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Debido a la sinergia de efectos inotrópicos negativos y efectos hipotensores entre carvedilol y anestésicos, es necesaria la monitorización de los signos vitales durante la anestesia.
Broncodilatadores beta-agonistas	Carvedilol <i>Uso concomitante con precaución</i>	Los betabloqueantes no cardioselectivos pueden impedir el efecto broncodilatador de los broncodilatadores $\beta$ -agonistas. Se recomienda una minuciosa monitorización en estos

Interacción conocida con los siguientes productos	Componente	Interacción con otros medicamentos
		pacientes.
Diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa)	Ivabradina <i>Uso concomitante con precaución</i>	La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmia. Como ivabradina puede producir bradicardia, la combinación resultante de la hipopotasemia y la bradicardia es un factor que predispone a la aparición de arritmias graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.

*Uso concomitante a tener en cuenta (debido al carvedilol):*

Interacción conocida con los siguientes productos	Interacción con otros medicamentos
Antihipertensivos	Al igual que con otros agentes con actividad beta-bloqueante, el carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (ej. Antagonistas de los receptores $\alpha$ -1) u ocasionen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos.
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	La administración concomitante de AINEs y betabloqueantes puede aumentar la presión arterial y disminuir la capacidad de controlar la presión arterial. El efecto antihipertensivo del carvedilol disminuye debido a la retención de agua y sodio.
Estrógenos y corticosteroides	La actividad antihipertensiva del Carvedilol puede reducirse debido a la retención de agua y sodio en pacientes con una presión arterial estabilizada que reciben tratamiento adicional, como estrógenos o corticosteroides.
Nitratos	Los nitratos aumentan el efecto hipotensor.
Simpaticomiméticos con efectos alfa-miméticos y beta-miméticos	Los simpaticomiméticos con efectos alfa-miméticos y beta-miméticos aumentan el riesgo de hipotensión y bradicardia excesiva.
Ergotamina	Aumento de la vasoconstricción.
Agentes bloqueantes neuromusculares	Aumento del bloqueo neuromuscular.
Beta-bloqueantes en forma de gotas para los ojos	El uso concomitante de carvedilol con otros beta-bloqueantes en forma de gotas para los ojos puede aumentar los efectos adversos, con los betabloqueantes que presentan un riesgo particular de bradicardia excesiva.
Barbitúricos	La administración concomitante de carvedilol con barbitúricos puede reducir la eficacia del carvedilol debido a la inducción enzimática.

En estudios específicos de interacción con otros medicamentos no se ha hallado ningún efecto clínicamente significativo de los siguientes medicamentos sobre la farmacocinética ni sobre la farmacodinamia de la ivabradina: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibidores de la HMG CoA reductasa (simvastatina), antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (amlodipino, lacidipino), digoxina y warfarina. Además, no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la ivabradina sobre la farmacocinética de simvastatina, amlodipino, lacidipino, ni sobre la farmacocinética y farmacodinamia de digoxina, warfarina, ni sobre la farmacodinamia del ácido acetilsalicílico.

En los ensayos clínicos principales de fase III los siguientes medicamentos se combinaron de forma rutinaria con la ivabradina sin evidencia de problemas de seguridad: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, beta-bloqueantes, diuréticos, fármacos

antialdosterona, nitratos de acción corta y prolongada, inhibidores de la HMG CoA reductasa, fibratos, inhibidores de la bomba de protones, antidiabéticos orales, ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento (ver sección 4.3).

#### Embarazo

En base a los datos existentes de los componentes individuales, el uso de Stovadis está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

No se dispone de datos suficientes del uso del carvedilol en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales han mostrado 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 y bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria e hipotermia). En el periodo postnatal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares.

No existen datos o los datos existentes son limitados sobre la utilización de la ivabradina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales con ivabradina han mostrado toxicidad reproductora. Estos estudios han mostrado efectos embriotóxicos y teratógenos (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

#### Lactancia

Stovadis está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Los resultados de los estudios llevados a cabo en animales demuestran que el carvedilol y sus metabolitos son excretados en la leche materna. No se sabe si el carvedilol se excreta en la leche materna humana.

Los estudios en animales muestran que la ivabradina se excreta en la leche materna. Las mujeres que necesitan tratamiento con ivabradina deben interrumpir la lactancia y optar por otro modo de alimentar a sus hijos.

#### Fertilidad

No hay datos clínicos sobre la fertilidad con el uso de Stovadis.

Los estudios con carvedilol han demostrado una disminución de la fertilidad en ratas hembra adultas. Los estudios en ratas con ivabradina no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad ni en las ratas macho ni hembra (ver sección 5.3).

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

En base a los datos existentes con los componentes individuales, el uso de Stovadis puede afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Debido a la variabilidad de las reacciones individuales con el carvedilol (tales como mareos, fatiga o disminución del estado de alerta), la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede verse afectada. Esto es particularmente cierto al comienzo del tratamiento, cuando la dosis aumenta, durante el cambio a una nueva preparación, o cuando se toma junto con alcohol.

Ivabradina puede afectar a la capacidad para conducir. Se debe advertir a los pacientes que ivabradina puede producir fenómenos luminosos pasajeros (que consisten fundamentalmente en fosfenos). Dichos fenómenos luminosos pueden producirse por cambios repentinos en la intensidad de la luz, especialmente cuando se conduce de noche. La influencia de ivabradina sobre la capacidad para utilizar máquinas es nula. Sin embargo, en la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de alteración de la capacidad para conducir debido a síntomas visuales.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Para el carvedilol, la frecuencia de las reacciones adversas no es dosis-dependiente, con excepción de mareo, anomalías de la visión y bradicardia.

Para la ivabradina, las reacciones adversas más frecuentes, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

##### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante el tratamiento con carvedilol e ivabradina, administrados por separado, y clasificadas según la convención MedDRA de órganos del sistema y frecuencia:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Bronquitis	Frecuente	-
	Neumonía	Frecuente	-
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente	-
	Infección del tracto urinario	Frecuente	-
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Anemia	Frecuente	-
	Eosinofilia	-	Poco frecuente
	Trombocitopenia	Rara	-
	Leucopenia	Muy rara	-
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)	Muy rara	-
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipercolesterolemia	Frecuente	-
	Empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia o hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente	Frecuente	-
	Diabetes mellitus	Frecuente	-
	Hiperuricemia	-	Poco frecuente
<b>Trastornos</b>	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuente	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA psiquiátricos	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
Clasificación de órganos del sistema MedDRA psiquiátricos	Trastorno del sueño, pesadillas	Poco frecuente	-
	Confusión	Poco frecuente	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Muy frecuente	Frecuente
	Mareos	Muy frecuente	Frecuente
	Síncope	Poco frecuente	Poco frecuente
	Presíncope	Poco frecuente	-
	Parestesia	Poco frecuente	-
Trastornos oculares	Fenómenos luminosos (fosfenos)	-	Muy frecuente
	Alteración visual	Frecuente	Poco frecuente
	Irritación ocular	Frecuente	-
	Visión borrosa	-	Frecuente
	Lagrimo disminuido	Frecuente	-
	Diplopía	-	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	-	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca	Muy frecuente	-
	Bradicardia	Frecuente	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente	-
	Edema (incluyendo edema periférico generalizado, edema dependiente y genital, edema en piernas, hipervolemia y sobrecarga de fluidos)	Frecuente	-
	Bloqueo A-V de 1 <sup>er</sup> grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG)	-	Frecuente
	Extrasístoles ventriculares	-	Frecuente
	Fibrilación auricular	-	Frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente	-
	Palpitaciones	-	Poco frecuente
	Extrasístoles supraventriculares	-	Poco frecuente
	Bloqueo AV	Poco frecuente	-
	Bloqueo A-V de 2 <sup>o</sup> grado	-	Muy rara
	Bloqueo A-V de 3 <sup>er</sup> grado	-	Muy rara
Síndrome del nodo sinusal enfermo	-	Muy rara	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy frecuente	Poco frecuente (posiblemente relacionado con bradicardia)
	Hipotensión postural	Frecuente	-
	Alteración de la circulación periférica (extremidades frías, vasculopatía periférica, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o síndrome de Raynaud)	Frecuente	-
	Presión arterial no controlada	-	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente	Poco frecuente
	Asma en pacientes predispuestos	Frecuente	-
	Congestión nasal	Rara	-
	Sibilancias	Rara	-
Trastornos	Náuseas	Frecuente	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
<b>gastrointestinales</b>			
	Diarrea	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente	Poco frecuente*
	Vómitos	Frecuente	-
	Dispepsia	Frecuente	-
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Rara	-
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Reacciones cutáneas (como exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito e incremento de la sudoración)	Poco frecuente	-
	Reacciones tipo liquen plano, psoriásicas o exantema psoriasiforme (ocurriendo varias semanas e incluso años después del inicio del tratamiento). Pueden empeorar las lesiones existentes.	Poco frecuente	-
	Alopecia	Poco frecuente	-
	Angioedema	-	Poco frecuente
	Erupción cutánea	-	Poco frecuente
	Eritema	-	Rara
	Prurito	-	Rara
	Urticaria	-	Rara
	Reacciones cutáneas graves (como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica)	Muy rara	-
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor en las extremidades	Frecuente	-
	Gota	Frecuente	-
	Espasmos musculares	-	Poco frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o enfermedad renal subyacente	Frecuente	-
	Trastornos de la micción	Frecuente	-
	Incontinencia urinaria en mujeres	Muy rara	-
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Astenia, fatiga	Muy frecuente	Poco frecuente
	Dolor	Frecuente	-
	Malestar (posiblemente relacionado con la bradicardia)	-	Rara
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de peso	Frecuente	-
	Creatinina elevada en sangre	-	Poco frecuente
	Intervalo QT prolongado en el ECG	-	Poco frecuente
	Aumento de las transaminasas ALT, AST y GGT	Muy rara	-
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Impotencia, disfunción eréctil	Poco frecuente	-

\* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea calculada en base a los ensayos clínicos

### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

#### *Carvedilol*

El mareo, el síncope, la cefalea y el debilitamiento son generalmente leves y más frecuentes en el inicio del tratamiento.

La insuficiencia cardíaca es una reacción adversa frecuentemente notificada tanto en pacientes tratados con placebo como con carvedilol (14,5% y 15,4% respectivamente, en pacientes con disfunción ventricular izquierda seguida de infarto agudo de miocardio).

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

Los beta-bloqueantes no selectivos en particular pueden dar como resultado la manifestación de una diabetes mellitus latente, que se agrave una diabetes manifiesta y trastornos en el control de la glucosa. Durante el tratamiento con carvedilol son posibles alteraciones leves del balance de glucosa, aunque no son frecuentes.

Carvedilol puede provocar incontinencia urinaria en mujeres. Este problema se resuelve una vez interrumpido el tratamiento.

### ***Ivabradina***

Se notificaron fenómenos luminosos (fosfenos) en el 14,5% de los pacientes, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual. Normalmente se desencadenan por variaciones bruscas de la intensidad luminosa. Los fosfenos también pueden ser descritos como un halo, descomposición de la imagen (efectos estroboscópicos o caleidoscópicos), destellos de colores o imágenes múltiples (persistencia retiniana). Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento y después pueden repetirse. Los fosfenos fueron notificados generalmente como de intensidad leve a moderada. Todos los fosfenos remitieron durante o después del tratamiento; de los cuales una mayoría (77,5%) remitió durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes modificó su rutina diaria o suspendió el tratamiento debido a los fosfenos.

Se notificó bradicardia en el 3,3% de los pacientes, principalmente durante los 2-3 primeros meses de tratamiento. El 0,5% de los pacientes experimentó una bradicardia intensa igual o inferior a 40 lpm.

En el estudio SIGNIFY se observó fibrilación auricular en el 5,3% de los pacientes que recibieron ivabradina en comparación con el 3,8% en el grupo placebo.

En un análisis agregado de todos los ensayos clínicos Fase II/III controlados doble ciego con una duración de al menos 3 meses incluyendo más de 40.000 pacientes, la incidencia de fibrilación auricular fue del 4,86% en los pacientes tratados con ivabradina en comparación al 4,08% en el grupo control, correspondiendo a un hazard ratio de 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

### 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: <https://www.notificaram.es>.

### Resumen del perfil de seguridad

Para el carvedilol, la frecuencia de las reacciones adversas no es dosis-dependiente, con excepción de mareo, anomalías de la visión y bradicardia.



Para la ivabradina, las reacciones adversas más frecuentes, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante el tratamiento con carvedilol e ivabradina, administrados por separado, y clasificadas según la convención MedDRA de órganos del sistema y frecuencia:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Bronquitis	Frecuente	-
	Neumonía	Frecuente	-
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente	-
	Infección del tracto urinario	Frecuente	-
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Anemia	Frecuente	-
	Eosinofilia	-	Poco frecuente
	Trombocitopenia	Rara	-
	Leucopenia	Muy rara	-
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)	Muy rara	-
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipercolesterolemia	Frecuente	-
	Empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia o hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente	Frecuente	-
	Diabetes mellitus	Frecuente	-
	Hiperuricemia	-	Poco frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuente	-
	Trastorno del sueño, pesadillas	Poco frecuente	-
	Confusión	Poco frecuente	-
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefaleas	Muy frecuente	Frecuente
	Mareos	Muy frecuente	Frecuente
	Síncope	Poco frecuente	Poco frecuente
	Presíncope	Poco frecuente	-
	Parestesia	Poco frecuente	-
<b>Trastornos oculares</b>	Fenómenos luminosos (fosfenos)	-	Muy frecuente
	Alteración visual	Frecuente	Poco frecuente
	Irritación ocular	Frecuente	-
	Visión borrosa	-	Frecuente
	Lagrimo disminuido	Frecuente	-
	Diplopía	-	Poco frecuente
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Vértigo	-	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
<b>Trastornos cardíacos</b>	Insuficiencia cardíaca	Muy frecuente	-
	Bradycardia	Frecuente	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente	-
	Edema (incluyendo edema periférico generalizado, edema dependiente y genital, edema en piernas, hipervolemia y sobrecarga de fluidos)	Frecuente	-
	Bloqueo A-V de 1 <sup>er</sup> grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG)	-	Frecuente
	Extrasístoles ventriculares	-	Frecuente
	Fibrilación auricular	-	Frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente	-
	Palpitaciones	-	Poco frecuente
	Extrasístoles supraventriculares	-	Poco frecuente
	Bloqueo AV	Poco frecuente	-
	Bloqueo A-V de 2 <sup>o</sup> grado	-	Muy rara
	Bloqueo A-V de 3 <sup>er</sup> grado	-	Muy rara
Síndrome del nodo sinusal enfermo	-	Muy rara	
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipotensión	Muy frecuente	Poco frecuente (posiblemente relacionado con bradicardia)
	Hipotensión postural	Frecuente	-
	Alteración de la circulación periférica (extremidades frías, vasculopatía periférica, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o síndrome de Raynaud)	Frecuente	-
	Presión arterial no controlada	-	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea	Frecuente	Poco frecuente
	Asma en pacientes predispuestos	Frecuente	-
	Congestión nasal	Rara	-
	Sibilancias	Rara	-
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas	Frecuente	Poco frecuente
	Diarrea	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente	Poco frecuente*
	Vómitos	Frecuente	-
	Dispepsia	Frecuente	-
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Rara	-
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Reacciones cutáneas (como exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito e incremento de la sudoración)	Poco frecuente	-
	Reacciones tipo liquen plano, psoriásicas o exantema psoriasiforme (ocurriendo varias semanas e incluso años después del inicio del tratamiento). Pueden empeorar las lesiones existentes.	Poco frecuente	-
	Alopecia	Poco frecuente	-
	Angioedema	-	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos adversos	Frecuencia	
		Carvedilol	Ivabradina
	Erupción cutánea	-	Poco frecuente
	Eritema	-	Rara
	Prurito	-	Rara
	Urticaria	-	Rara
	Reacciones cutáneas graves (como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica)	Muy rara	-
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor en las extremidades	Frecuente	-
	Gota	Frecuente	-
	Espasmos musculares	-	Poco frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o enfermedad renal subyacente	Frecuente	-
	Trastornos de la micción	Frecuente	-
	Incontinencia urinaria en mujeres	Muy rara	-
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Astenia, fatiga	Muy frecuente	Poco frecuente
	Dolor	Frecuente	-
	Malestar (posiblemente relacionado con la bradicardia)	-	Rara
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de peso	Frecuente	-
	Creatinina elevada en sangre	-	Poco frecuente
	Intervalo QT prolongado en el ECG	-	Poco frecuente
	Aumento de las transaminasas ALT, AST y GGT	Muy rara	-
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Impotencia, disfunción eréctil	Poco frecuente	-

\* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea calculada en base a los ensayos clínicos

### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

#### **Carvedilol**

El mareo, el síncope, la cefalea y el debilitamiento son generalmente leves y más frecuentes en el inicio del tratamiento.

La insuficiencia cardíaca es una reacción adversa frecuentemente notificada tanto en pacientes tratados con placebo como con carvedilol (14,5% y 15,4% respectivamente, en pacientes con disfunción ventricular izquierda seguida de infarto agudo de miocardio).

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

Los beta-bloqueantes no selectivos en particular pueden dar como resultado la manifestación de una diabetes mellitus latente, que se agrave una diabetes manifiesta y trastornos en el control de la glucosa. Durante el tratamiento con carvedilol son posibles alteraciones leves del balance de glucosa, aunque no son frecuentes.

Carvedilol puede provocar incontinencia urinaria en mujeres. Este problema se resuelve una vez interrumpido el tratamiento.

### ***Ivabradina***

Se notificaron fenómenos luminosos (fosfenos) en el 14,5% de los pacientes, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual. Normalmente se desencadenan por variaciones bruscas de la intensidad luminosa. Los fosfenos también pueden ser descritos como un halo, descomposición de la imagen (efectos estroboscópicos o caleidoscópicos), destellos de colores o imágenes múltiples (persistencia retiniana). Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento y después pueden repetirse. Los fosfenos fueron notificados generalmente como de intensidad leve a moderada. Todos los fosfenos remitieron durante o después del tratamiento; de los cuales una mayoría (77,5%) remitió durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes modificó su rutina diaria o suspendió el tratamiento debido a los fosfenos.

Se notificó bradicardia en el 3,3% de los pacientes, principalmente durante los 2-3 primeros meses de tratamiento. El 0,5% de los pacientes experimentó una bradicardia intensa igual o inferior a 40 lpm.

En el estudio SIGNIFY se observó fibrilación auricular en el 5,3% de los pacientes que recibieron ivabradina en comparación con el 3,8% en el grupo placebo.

En un análisis agregado de todos los ensayos clínicos Fase II/III controlados doble ciego con una duración de al menos 3 meses incluyendo más de 40.000 pacientes, la incidencia de fibrilación auricular fue del 4,86% en los pacientes tratados con ivabradina en comparación al 4,08% en el grupo control, correspondiendo a un hazard ratio de 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

### 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: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

No existe información sobre sobredosis con Stovadis en humanos.

### *Síntomas:*

#### Relacionados con carvedilol

En caso de sobredosis puede 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.

#### Relacionados con ivabradina

La sobredosificación puede motivar una bradicardia intensa y prolongada (ver sección 4.8).

### *Tratamiento:*

Además de los procedimientos generales, deben monitorizarse y corregirse los parámetros vitales, si fuera necesario en condiciones de cuidados intensivos. Dentro de las 4 horas después de la ingestión, se puede reducir la absorción de carvedilol en el tracto gastrointestinal mediante lavado gástrico, carbón activado y vómitos inducidos.

Los pacientes deben colocarse en posición supina. Se puede administrar atropina 0,5 - 2 mg intravenosos (i.v.) y/o glucagón 1 - 10 mg i.v. (seguido de una perfusión lenta de 2 - 5 mg/hora si fuera necesario) cuando existe bradicardia intensa, la cual requiere tratamiento sintomático en un entorno especializado. Para proporcionar apoyo a la función ventricular se recomienda la administración intravenosa de glucagón, o simpaticomiméticos (por ejemplo, dobutamina, isoprenalina, orciprenalina, adrenalina, acorde al peso corporal y el efecto). En caso de bradicardia con escasa tolerancia hemodinámica, se planteará el tratamiento sintomático, incluyendo medicamentos beta-estimulantes por vía intravenosa, tales como la isoprenalina. Si fuera necesario, se procederá a la estimulación eléctrica cardíaca temporal. La hipotensión extensa puede ser tratada con la administración de líquidos intravenosos.

Si se requiere un efecto inotrópico positivo, debería considerarse la administración de inhibidores de fosfodiesterasa, p. ej. milrinona. En caso de bradicardia fármaco-resistente, puede ser necesario iniciar el tratamiento con marcapasos. Si la vasodilatación periférica es el síntoma predominante de la sobredosis, se debe administrar al paciente noradrenalina o norfenefrina, con una monitorización continua de la circulación, de 5 a 10 microgramos iv, repetida según la respuesta de la presión arterial, o 5 microgramos por minuto mediante perfusión ajustada según la presión arterial.

En caso de broncoespasmo, deben administrarse beta-simpaticomiméticos (como aerosol o por vía intravenosa), o aminofilina en inyección intravenosa lenta o en perfusión.

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

En caso de sobredosis 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. Por tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se estabilice. La duración del tratamiento con antídotos dependerá de la gravedad de la sobredosis.

Carvedilol no se puede eliminar mediante diálisis, ya que el principio activo no puede dializarse, probablemente debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes beta bloqueantes, otras combinaciones, **Código ATC:** C07FX06

#### *Carvedilol*

##### Mecanismo de acción:

Carvedilol es un agente beta-bloqueante vasodilatador no selectivo, que reduce la resistencia vascular periférica mediante bloqueo selectivo de adrenoreceptores alfa 1 y suprime el sistema renina-angiotensina mediante bloqueo beta no selectivo.

La actividad de la renina plasmática se halla reducida y es raro observar retención de líquidos.

Carvedilol carece de actividad simpaticomimética intrínseca. 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. El bloqueo no selectivo de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 se atribuye 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*.

#### Efectos farmacodinámicos:

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 sistólico permanece inalterado. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionalismo renal se mantienen, como el flujo sanguíneo periférico. Por tanto, es raro ver extremidades frías (que se observan frecuentemente con beta-bloqueantes). En pacientes hipertensos, carvedilol aumenta las concentraciones plasmáticas de norepinefrina.

En tratamientos prolongados de pacientes con angina de pecho, 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 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. Carvedilol reduce la mortalidad y la necesidad de hospitalización cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Carvedilol no tiene efectos adversos sobre el perfil lipídico o de electrolitos. Se mantiene una relación normal entre lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad.

#### Eficacia clínica y seguridad:

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

- En pacientes hipertensos, la reducción de la presión arterial no va acompañada de un aumento de la resistencia periférica global.
- La frecuencia cardíaca permanece sin cambios o puede disminuir ligeramente.
- La circulación renal y la filtración glomerular no se alteran.
- El carvedilol mantiene la circulación periférica de manera que las extremidades sólo se enfriarán en casos excepcionales.
- Se mantiene una relación normal entre HDL y LDL.
- Los electrolitos séricos no están alterados.
- Carvedilol no estimula el sistema renina-angiotensina; de hecho, la renina plasmática disminuye. Raramente se observa retención de líquidos.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca, carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinámica y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En pacientes con una cardiopatía isquémica, carvedilol ha demostrado tener propiedades anti-isquémicas y antianginosas. Carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventriculares.

En un gran estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo sobre la mortalidad, (COPERNICUS), 2.289 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable grave, de origen isquémico o no isquémico, en tratamiento estándar, fueron aleatorizados para recibir carvedilol (1.156 pacientes) o

placebo (1.133 pacientes). Los pacientes presentaban una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección media inferior al 20%. La mortalidad por cualquier causa se redujo en un 35% de 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%). Las variables secundarias combinadas en términos de mortalidad u hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mortalidad u hospitalizaciones de origen cardiovascular y mortalidad u hospitalización por cualquier causa, mejoraron significativamente en el grupo de carvedilol con respecto al grupo placebo (reducciones del 31%, 27% y 24% respectivamente, P=0,00004). La incidencia de efectos 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 de la insuficiencia cardíaca fue similar en ambos grupos. La incidencia de empeoramiento grave de la insuficiencia cardíaca durante el estudio fue inferior en el grupo carvedilol (14,5% versus 21,1%).

### ***Ivabradina***

#### Mecanismo de acción:

Ivabradina es un fármaco que reduce de manera exclusiva la frecuencia cardíaca, actuando mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente  $I_f$  del marcapasos cardíaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardíaca. Los efectos cardíacos son específicos del nodo sinusal sin efecto sobre los tiempos de conducción intraauricular, auriculoventricular o intraventricular ni tampoco sobre la contractilidad miocárdica ni sobre la repolarización ventricular.

Ivabradina también puede interactuar con la corriente  $I_h$  retiniana, que se asemeja mucho a la corriente  $I_f$  cardíaca. Interviene en la resolución temporal del sistema visual restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes. En circunstancias propicias (ej. cambios bruscos de luminosidad), la inhibición parcial de la corriente  $I_h$  por la ivabradina origina los fenómenos luminosos que pueden experimentar ocasionalmente los pacientes. Los fenómenos luminosos (fosfenos) se describen como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual (ver sección 4.8).

#### Efectos farmacodinámicos:

La propiedad farmacodinámica esencial de la ivabradina para la especie humana es la reducción específica de la frecuencia cardíaca, que es dosis dependiente. El análisis de la reducción de la frecuencia cardíaca con dosis de hasta 20 mg, dos veces al día, revela una tendencia hacia un efecto meseta, que concuerda con un riesgo reducido de bradicardia intensa por debajo de 40 lpm (ver sección 4.8).

El descenso de la frecuencia cardíaca, a las dosis usuales recomendadas, es de aproximadamente 10 lpm en reposo y durante el esfuerzo. Esto conlleva una reducción del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno. Ivabradina no altera la conducción intracardíaca, la contractilidad (carece de efecto inotrope negativo) ni la repolarización ventricular:

- en los estudios de electrofisiología clínica, la ivabradina no modificó los tiempos de conducción auriculoventricular, intraventricular, ni los intervalos QT corregidos;
- la ivabradina no causó ningún efecto nocivo sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con disfunción ventricular izquierda (FEVI del 30% al 45%).

#### Eficacia clínica y seguridad:

La eficacia antianginosa y antiisquémica de ivabradina ha sido estudiada en cinco ensayos aleatorizados, de carácter doble ciego (tres controlados con placebo y otros dos con atenolol y amlodipino, respectivamente).

Estos ensayos incluyeron un total de 4.111 pacientes con angina de pecho estable crónica, de los cuales 2.617 recibieron ivabradina.

Ivabradina 5 mg, dos veces al día, mostró ser eficaz sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo al cabo de 3 a 4 semanas de tratamiento. La eficacia se confirmó con la dosis de 7,5 mg, dos veces al día. En concreto, el beneficio adicional sobre 5 mg, dos veces al día, se demostró en un estudio controlado con un producto de referencia, el atenolol: la duración total del ejercicio en el valle se incrementó en aproximadamente 1 minuto después de un mes de tratamiento con 5 mg, dos veces al día, y mejoró en aproximadamente 25 segundos más tras un trimestre adicional, en el que se ajustó obligatoriamente la dosis hasta 7,5 mg, dos veces al día. En este estudio, se confirmaron los efectos antianginosos y antiisquémicos beneficiosos de la ivabradina en pacientes de 65 años o más. La eficacia de las dosis de 5 y 7,5 mg, administradas dos veces al día, fue consistente en los estudios sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo (duración total del ejercicio, tiempo hasta la angina limitante, tiempo hasta el inicio de la angina y tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST) y se asoció con un descenso de aproximadamente un 70% en la frecuencia de los episodios de angina. La pauta posológica de la ivabradina, basada en dos tomas diarias, proporcionó una eficacia uniforme durante las 24 horas.

En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, en 889 pacientes, la ivabradina añadida a atenolol 50 mg una vez al día mostró una eficacia adicional en todos los parámetros de la prueba de esfuerzo en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral).

En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, en 725 pacientes, la ivabradina añadida a amlodipino no mostró una eficacia adicional en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral), mientras que sí mostró una eficacia adicional en el pico (3-4 horas después de la toma oral).

En un estudio aleatorizado y controlado con placebo, en 1.277 pacientes, la ivabradina demostró una eficacia adicional estadísticamente significativa en la respuesta al tratamiento (definida como una reducción de al menos 3 ataques de angina por semana y/o un aumento de al menos 60 segundos en el tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST durante una prueba de esfuerzo en cinta continua) en asociación con 5 mg de amlodipino una vez al día o 30 mg de nifedipino Sistema Terapéutico Gastrointestinal (STGI) una vez al día en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral de ivabradina) durante un periodo de tratamiento de 6 semanas (OR=1,3;95% IC [1,0-1,7]; p=0,012). Ivabradina no mostró eficacia adicional en las variables secundarias de los parámetros de la prueba de esfuerzo en el valle de actividad del fármaco, mientras que sí mostró una eficacia adicional en el pico (3-4 horas después de la toma oral de ivabradina).

La eficacia de ivabradina se mantuvo íntegra a lo largo de los períodos de tratamiento de 3 ó 4 meses en los ensayos de eficacia. No hubo indicios de desarrollo de tolerancia farmacológica (pérdida de eficacia) durante el tratamiento, ni de efecto rebote tras la suspensión brusca del mismo. Los efectos antianginosos y antiisquémicos de la ivabradina se asociaron con reducciones dosis dependiente de la frecuencia cardíaca y con una disminución significativa del doble producto (frecuencia cardíaca x presión arterial sistólica), tanto en reposo como durante el ejercicio. Los efectos sobre la presión arterial y la resistencia vascular periférica fueron leves y sin relevancia clínica.

Se demostró una reducción sostenida de la frecuencia cardíaca en pacientes tratados con ivabradina durante al menos un año (n = 713). No se observó ninguna influencia sobre el metabolismo de la glucosa o de los lípidos.



La eficacia antianginosa y antiisquémica de la ivabradina se mantuvo en los pacientes diabéticos (n = 457) con un perfil de seguridad similar al de la población general.

Se realizó un gran estudio, BEAUTIFUL, en 10.917 pacientes con enfermedad arterial coronaria y disfunción ventricular izquierda (FEVI <40%), añadido a un tratamiento de base óptimo con un 86,9% de los pacientes recibiendo beta-bloqueantes. La variable principal de eficacia fue la combinación de la mortalidad cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio u hospitalización por insuficiencia cardíaca de nueva aparición o agravamiento de la existente. El estudio no mostró diferencia en la variable principal compuesta en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo ivabradina:placebo 1,00, p=0,945).

En un análisis post-hoc en un subgrupo de pacientes con angina sintomática en la aleatorización (n=1.507), no se identificó ningún problema de seguridad en cuanto a muerte cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca (ivabradina 12,0% versus placebo 15,5%, p=0,05). De este subgrupo, un análisis posterior en pacientes tratados con carvedilol al inicio del estudio (n = 254) mostró resultados similares (ivabradina 8,4% versus placebo 17,9%, HR: 0,40, IC95% [0,19;0,83]).

El estudio SIGNIFY, un estudio a gran escala, fue realizado en 19.102 pacientes con enfermedad coronaria y sin insuficiencia cardíaca clínica (FEVI > 40%), añadido a un tratamiento de base óptimo. Se utilizó una posología más alta que la autorizada (dosis inicial 7,5 mg dos veces al día (5 mg dos veces al día, si la edad  $\geq$  75 años) y aumento de dosis hasta 10 mg dos veces al día). La variable principal de eficacia fue la combinación de la mortalidad cardiovascular o infarto de miocardio no mortal. El estudio no mostró diferencia en la variable compuesta primaria en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo ivabradina/placebo 1,08, p=0,197). Se notificó bradicardia en 17,9% de los pacientes en el grupo de ivabradina (2,1% en el grupo placebo). El 7,1% de los pacientes recibieron verapamilo, diltiazem o inhibidores potentes del CYP3A4 durante el estudio.

Se observó un pequeño aumento estadísticamente significativo en la variable compuesta primaria en un sub-grupo pre-especificado de pacientes con angina CCS Clase II o mayor antes de iniciar el tratamiento (n=12.049) (tasas anuales 3,4% versus 2,9%, riesgo relativo ivabradina/placebo 1,18, p=0,018), pero no en el subgrupo de la población general con angina CCS Clase  $\geq$  I (n=14.286) (riesgo relativo ivabradina/placebo 1,11, p=0,110). Las dosis utilizadas en el estudio, mayores que las autorizadas, no explican totalmente estos resultados.

El estudio SHIFT fue un ensayo a gran escala multicéntrico, internacional, aleatorizado doble ciego controlado con placebo, llevado a cabo en 6.505 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica estable (durante  $\geq$  4 semanas), de clase II-IV según la NYHA, con una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI  $\leq$  35%) y una frecuencia cardíaca en reposo  $\geq$  70 lpm.

Los pacientes recibieron el tratamiento estándar que incluía beta-bloqueantes (89%), inhibidores de la ECA y/o antagonistas de la angiotensina II (91%), diuréticos (83%), y fármacos antialdosterona (60%). En el grupo de la ivabradina, el 67% de los pacientes fueron tratados con 7,5 mg dos veces al día. La mediana de duración del seguimiento fue de 22,9 meses. El tratamiento con ivabradina se asoció con una reducción media de la frecuencia cardíaca de 15 lpm respecto a un valor basal de 80 lpm. La diferencia en la frecuencia cardíaca entre los grupos de ivabradina y placebo fue de 10,8 lpm a los 28 días, 9,1 lpm a los 12 meses y 8,3 lpm a los 24 meses.

El estudio demostró una reducción clínica y estadísticamente significativa del riesgo relativo del 18% en la variable principal combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,82, IC 95% [0,75; 0,90] - p <0,0001) que se ponía de manifiesto en un plazo de 3 meses tras el inicio del tratamiento. La reducción del riesgo absoluto fue del 4,2%. Los resultados en la variable principal se deben principalmente a las variables de insuficiencia cardíaca,

ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 4,7%) y las muertes causadas por la insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 1,1%).

Efecto del tratamiento sobre la variable principal combinada, sus componentes y variables secundarias

	Ivabradina (N=3.241) n (%)	Placebo (N=3.264) n (%)	Hazard ratio [IC 95%]	Valor de p
Variable principal combinada	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componentes de la variable principal combinada:				
- Muerte CV	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Hospitalización por agravamiento de la IC	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Otras variables secundarias:				
- Muerte por todas las causas				
- Muerte por IC	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Hospitalización por cualquier causa	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- Hospitalización por cualquier causa CV	1.231 (37,98)	1.356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
	977 (30,15)	1.122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

La reducción en la variable principal se observó de manera consistente independientemente del sexo, clase NYHA, etiología isquémica o no isquémica de la insuficiencia cardíaca y de los antecedentes de diabetes o hipertensión.

Hubo una mejoría significativa en la clase de la NYHA en el último valor registrado, mejoraron 887 (28%) de los pacientes tratados con ivabradina en comparación con 776 (24%) de los pacientes tratados con placebo (p = 0,001).

En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca  $\geq 75$  lpm (n = 4.150), se observó una mayor reducción en la variable principal combinada del 24% (hazard ratio: 0,76, IC 95% [0,68 ; 0,85] - p <0,0001) y en las otras variables secundarias, incluyendo muerte por todas las causas (hazard ratio: 0,83, IC 95% [0,72; 0,96] - p = 0,0109) y muerte CV (hazard ratio: 0,83, IC 95% [0,71; 0,97] - p = 0,0166). En este subgrupo de pacientes, el perfil de seguridad de ivabradina está acorde con el de la población global.

Se observó un efecto significativo en la variable principal combinada en la población global de pacientes que recibieron tratamiento con beta-bloqueantes (hazard ratio: 0,85, IC 95% [0,76; 0,94]). En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca  $\geq 75$  lpm y tratados con el objetivo de dosis recomendada de beta-bloqueante, no se observó un beneficio estadísticamente significativo en la variable de valoración principal combinada (hazard ratio: 0,97, IC 95% [0,74;1,28] y en otras variables de valoración secundarias, incluyendo hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,79, IC 95% [0,56; 1,10]) o muerte causada por la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,69, IC 95% [0,31; 1,53]).

En el subgrupo de pacientes que recibieron carvedilol al inicio del estudio (n = 2.596), se observó una reducción significativa del riesgo relativo en la variable principal combinada en el grupo tratado con ivabradina, en comparación con el grupo placebo (HR: 0,80; IC 95% [0,68;0,94]). En el subgrupo de

pacientes con  $HR \geq 75$  lpm y que recibieron carvedilol al inicio del estudio ( $n = 1.654$ ), se observó una tendencia consistente (HR: 0,79, IC 95% [0,65; 0,95]).

En un estudio aleatorizado controlado con placebo en 97 pacientes, los datos recogidos durante pruebas oftalmológicas específicas (es decir electroretinograma, campo visual en modalidad cinética y estática, visión de los colores, agudeza visual) para documentar la función del sistema de conos y bastones y la vía visual ascendente en pacientes tratados con ivabradina durante 3 años para la angina de pecho crónica estable, no mostraron toxicidad retiniana.

### Población pediátrica

#### ***Ivabradina***

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 116 pacientes pediátricos (17 con edad [6-12] meses, 36 con edad [1-3] años y 63 con edad [3-18] años) con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) y miocardiopatía dilatada (MCD) en asociación con un tratamiento de base óptimo. 74 recibieron ivabradina (ratio 2:1).

La dosis inicial fue de 0,02 mg/kg dos veces al día en el subgrupo de edad [6-12] meses, 0,05 mg/kg dos veces al día en [1-3] años y [3-18] años <40 kg, y 2,5 mg dos veces al día en [3-18] años y  $\geq 40$  kg. La dosis se adaptó dependiendo de la respuesta terapéutica con dosis máximas de 0,2 mg/kg dos veces al día, 0,3 mg/kg dos veces al día y 15 mg dos veces al día respectivamente. En este estudio, ivabradina se administró como formulación oral líquida o como dos comprimidos al día. En un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, con dos periodos, en 24 voluntarios adultos sanos, se demostró la ausencia de diferencia farmacocinética entre ambas formulaciones. Se alcanzó un 20% de reducción de la frecuencia cardíaca, sin bradicardia, en el 69,9% de los pacientes en el grupo de ivabradina frente al 12,2% en el grupo placebo durante el período de ajuste de dosis de 2 a 8 semanas (Odds Ratio: E = 17,24; IC 95% [5,91; 50,30]). Las dosis medias de ivabradina (mg/kg dos veces al día) que permitieron alcanzar una reducción de la frecuencia cardíaca del 20% fueron  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg dos veces al día;  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg dos veces al día y  $4,1 \pm 2,2$  mg dos veces al día en los subgrupos de edad [1-3] años, [3-18] años y <40 kg y [3-18] años y  $\geq 40$  kg, respectivamente.

La FEVI media aumentó de 31,8% a 45,3% en el M012 en el grupo de ivabradina frente a un aumento de 35,4% a 42,3% en el grupo placebo. Se observó una mejoría en la clase NYHA en el 37,7% de los pacientes con ivabradina frente al 25,0% del grupo placebo. Estas mejorías no fueron estadísticamente significativas.

El perfil de seguridad, al cabo de un año, fue similar al descrito en pacientes adultos con ICC.

No se han estudiado los efectos a largo plazo de ivabradina sobre el crecimiento, pubertad y desarrollo general, ni la eficacia del tratamiento a largo plazo con ivabradina en niños para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La tasa y el grado de absorción de ivabradina y carvedilol de Stovadis no son significativamente diferentes, de la tasa y el grado de absorción de ivabradina y carvedilol, respectivamente cuando se toman solos en monoterapia.

#### ***Carvedilol***

##### ***Absorción***

La biodisponibilidad absoluta de carvedilol administrado por vía oral es aproximadamente del 25%. Los niveles séricos máximos se alcanzan aproximadamente 1 hora después de su administración. Existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones séricas. En pacientes con hidroxilación de debrisoquina

lenta, las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentan de 2 a 3 veces en comparación con los metabolizadores rápidos de debrisoquina. La ingesta de alimentos no afecta ni a la biodisponibilidad, aunque se retrasa el tiempo hasta alcanzar las máximas concentraciones séricas.

#### *Distribución*

Carvedilol es altamente lipofílico. Aproximadamente un 98-99% se halla fijado a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 2l/kg. El efecto del primer paso después de administración oral es aproximadamente de un 60-75%.

#### *Biotransformación*

Carvedilol se metaboliza ampliamente en varios metabolitos, que se eliminan principalmente en la bilis. El metabolismo del primer paso después de una administración oral es aproximadamente de un 60-75%. En animales se demostró la circulación enterohepática de la sustancia madre.

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 aproximadamente más potente que carvedilol. Sin embargo, las concentraciones metabólicas en humanos son 10 veces menores que las de carvedilol. Dos de los metabolitos hidroxicarbazol de carvedilol son potentes antioxidantes, con una potencia comparada de 30 a 80 veces mayor que carvedilol.

El metabolismo oxidativo del carvedilol es estereoselectivo. El enantiómero R es metabolizado principalmente por CYP2D6 y CYP1A2, mientras que el enantiómero S es metabolizado principalmente por CYP2C9 y en menor medida por CYP2D6. Otras isoenzimas del CYP450 que participan en el metabolismo del carvedilol son CYP3A4, CYP2E1 y CYP2C19. La concentración plasmática máxima de R-carvedilol en el plasma es aproximadamente dos veces la concentración de S-carvedilol. El enantiómero R se metaboliza principalmente por hidroxilación. En los metabolizadores lentos de CYP2D6, puede producirse un aumento de la concentración de carvedilol en el plasma, principalmente del enantiómero R, lo que conduce al aumento de la actividad alfa-bloqueante.

#### *Eliminación*

El promedio de la semivida 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 metabolito.

#### *Poblaciones especiales*

- Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética de carvedilol es dependiente de la edad. En comparación con los sujetos jóvenes, los pacientes de edad avanzada presentan unos niveles plasmáticos aproximadamente un 50% más elevados.
- Insuficiencia hepática: 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 y el volumen de distribución 3 veces mayor que en sujetos sanos.
- Insuficiencia renal: 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 aumento de las concentraciones plasmáticas de carvedilol de aproximadamente un 40-55% en comparación con pacientes con una función renal normal. Sin embargo, hubo una amplia variabilidad en los resultados.

#### *Ivabradina*

En condiciones fisiológicas, la ivabradina se libera rápidamente de los comprimidos y es muy soluble en agua (>10 mg/ml). La ivabradina es el enantiómero S y no muestra bioconversión *in vivo*. El derivado N-desmetilado de la ivabradina se ha identificado como el principal metabolito activo en humanos.

#### *Absorción y biodisponibilidad*

La ivabradina se absorbe de forma rápida y casi completa tras su administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 hora cuando se administra en ayunas. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos recubiertos con película es de aproximadamente un 40%, debido al efecto de primer paso intestinal y hepático.

La ingesta de alimentos retrasó la absorción en aproximadamente 1 hora, y aumentó la exposición plasmática de un 20% a un 30%. Se recomienda la administración del comprimido durante las comidas para reducir la variabilidad intra-individual de la exposición (ver sección 4.2).

#### *Distribución*

La ivabradina se une aproximadamente en un 70% a las proteínas plasmáticas y el volumen de distribución en el estado de equilibrio se acerca a 100 l en los pacientes. La concentración plasmática máxima, después de una administración continuada de la dosis recomendada de 5 mg, dos veces al día, es 22 ng/ml (CV=29%). La concentración plasmática media en el estado de equilibrio es 10 ng/ml (CV=38%).

#### *Biotransformación*

La ivabradina se metaboliza ampliamente en el hígado y en el intestino a través de la oxidación exclusiva por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). El principal metabolito activo es el derivado N-desmetilado (S 18982), con una exposición de aproximadamente el 40% de la del fármaco precursor. En el metabolismo de este metabolito activo también está implicado el CYP3A4. La ivabradina posee poca afinidad por el CYP3A4, no muestra una inducción o inhibición clínicamente significativa del CYP3A4 y, por consiguiente, no es probable que modifique ni el metabolismo ni las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4. Por el contrario, los inhibidores e inductores potentes pueden alterar considerablemente las concentraciones plasmáticas de la ivabradina (ver sección 4.5).

#### *Eliminación*

La ivabradina se elimina con una semivida principal de 2 horas (70-75% de la AUC) en plasma y una semivida eficaz de 11 horas. El aclaramiento total es de unos 400 ml/min y el aclaramiento renal de unos 70 ml/min. Los metabolitos se excretan en un grado similar por la orina y las heces. Aproximadamente el 4% de una dosis oral se excreta inalterada en la orina.

#### *Linealidad/No linealidad*

La cinética de ivabradina es lineal en un intervalo posológico de 0,5 – 24 mg por vía oral.

#### *Poblaciones especiales*

- Pacientes de edad avanzada: no se han observado diferencias farmacocinéticas (AUC y  $C_{max}$ ) entre pacientes ancianos ( $\geq 65$  años) o muy ancianos ( $\geq 75$  años) y la población general (ver sección 4.2).
- Insuficiencia renal: la repercusión de la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina de 15 a 60 ml/min) sobre la farmacocinética de ivabradina es mínima, en relación con la escasa contribución del aclaramiento renal (aprox. 20%) a la eliminación total, tanto de la ivabradina como de su metabolito principal S 18982 (ver sección 4.2).
- Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve (índice de Child Pugh de hasta 7) las AUC de las fracciones no ligadas de ivabradina y de su metabolito activo principal fueron aproximadamente un 20% más elevadas que en individuos con una función hepática normal. Los datos son insuficientes para establecer conclusiones en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.3).

- Población pediátrica: El perfil farmacocinético de ivabradina en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca crónica y edades comprendidas entre 6 meses y menos de 18 años es similar a la farmacocinética descrita en adultos cuando se aplica un esquema de ajuste de dosis basado en la edad y en el peso.

#### *Relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)*

El análisis de la relación FC/FD ha revelado que la frecuencia cardíaca disminuye de forma casi lineal conforme se elevan las concentraciones plasmáticas de ivabradina y de S 18982 para dosis de hasta 15-20 mg, dos veces al día. A dosis más altas, el descenso de la frecuencia cardíaca deja de ser proporcional a las concentraciones plasmáticas de ivabradina y tiende a alcanzar una meseta. La exposición elevada a la ivabradina, que puede ocurrir cuando se asocia la ivabradina con inhibidores potentes del CYP3A4, puede producir un descenso excesivo de la frecuencia cardíaca, aunque este riesgo disminuye con los inhibidores moderados del CYP3A4 (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5). La relación FC/FD de ivabradina en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca crónica y edades comprendidas entre 6 meses y menos de 18 años es similar a la relación FC/FD descrita en adultos.

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

No se han realizado estudios preclínicos con Stovadis.

#### ***Carvedilol:***

Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad no revelaron ningún peligro especial para los seres humanos. Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una menor fertilidad, embriotoxicidad (aumento de la pérdida post-implantación, disminución del peso fetal y retraso en el desarrollo del esqueleto) y una mayor mortalidad neonatal a una semana después del parto a altas dosis.

#### ***Ivabradina:***

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico. Los estudios de toxicidad para la reproducción no mostraron ningún efecto de la ivabradina sobre la fertilidad de las ratas hembras o machos. Cuando se trató a animales preñados durante la organogénesis, con exposiciones próximas a las dosis terapéuticas, se halló una mayor incidencia de defectos cardíacos entre los fetos de ratas, así como un número reducido de ectrodactilias entre los fetos de conejos.

En perros que recibieron ivabradina durante 1 año (dosis de 2, 7 o 24 mg/kg/día), se observaron cambios reversibles en la función retiniana, pero estos efectos no se asociaron con ninguna lesión de las estructuras oculares. Estos datos concuerdan con el efecto farmacológico de la ivabradina, relacionado con su interacción con las corrientes  $I_h$  activadas por hiperpolarización en la retina, que comparten una amplia similitud con la corriente  $I_f$  del marcapasos del corazón.

Otros estudios a largo plazo a dosis repetidas y de carcinogenicidad no mostraron alteraciones clínicamente relevantes.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### *Núcleo*

Almidón pregelatinizado (maíz)  
Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina (E460)  
Croscarmelosa sódica (E468)  
Maltodextrina  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Estearato de magnesio (E470b)

#### *Película de recubrimiento*

Glicerol (E422)  
Hipromelosa (E464)  
Estearato de magnesio (E470b)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172) (*para 6,25/7,5 mg, 12,5/7,5 mg y 25/7,5 mg*)  
Macrogol 6000 (E1521)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

24 meses.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC/PVDC, envasado en cajas de cartón.  
Envases calendario con 14, 28, 56, 98 ó 112 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

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

Stovadis 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película, nº 81.915

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

Fecha de la primera autorización:

Stovadis 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película, 29/03/2017

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

01/2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)