

## FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carvedilol Zentiva 6,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Carvedilol Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 6,25 mg de carvedilol.

Cada comprimido contiene 25 mg de carvedilol.

Excipientes con efecto conocido: lactosa monohidrato

Carvedilol Zentiva 6,25 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de lactosa monohidrato.

Carvedilol Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Carvedilol Zentiva 6,25 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color blanco, ovalados, ranurados en ambas caras y marcados con "6.25" en una de las caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Carvedilol Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película de color blanco, ovalados, ranurados en ambas caras y marcados con "25" en una de las caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial.

Angina de pecho estable crónica.

Tratamiento coadyuvante de la insuficiencia cardiaca estable de moderada a grave.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Carvedilol Zentiva está disponible en 2 dosis: 6,25 mg y 25 mg.

Posología

### **Hipertensión esencial**

Carvedilol puede utilizarse para el tratamiento de la hipertensión solo o en combinación con otros antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos. Se recomienda una dosis única diaria, no obstante la dosis única máxima recomendada es de 25 mg y la dosis diaria máxima recomendada es de 50 mg.

#### *Adultos*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

La dosis inicial recomendada en hipertensión es de 12,5 mg una vez al día, que también puede ser suficiente para el tratamiento continuado. No obstante, si la respuesta terapéutica no fuese la adecuada a esta dosis, la dosis puede ser incrementada gradualmente a intervalos de al menos dos semanas.

### **Angina de pecho estable crónica**

#### *Adultos*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

### **Insuficiencia cardiaca**

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca de moderada a grave en combinación con la terapia estándar básica con diuréticos, inhibidores de la ECA, digitálicos y/o vasodilatadores. El paciente debe estar clínicamente estable (sin cambios en el grupo NYHA, sin hospitalización debido a insuficiencia cardiaca) y la terapia básica debe estabilizarse durante al menos 4 semanas antes del tratamiento. Además, el paciente debe presentar una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, la frecuencia cardiaca ser mayor de 50 ppm y la presión sistólica ser mayor de 85 mm de Hg (ver sección 4.3.).

La dosis inicial es de 3,125 mg dos veces al día durante dos semanas. Si la dosis inicial se tolera bien, la dosis de carvedilol puede aumentarse en intervalos no inferiores a dos semanas, inicialmente hasta 6,25 mg dos veces al día, a continuación 12,5 mg dos veces al día seguido de 25 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis se aumente hasta el máximo nivel tolerado por el paciente.

En pacientes con un peso corporal inferior a 85 Kg, la dosis máxima recomendada es de 25 mg dos veces al día, siendo de 50 mg dos veces al día en pacientes con un peso corporal mayor de 85 Kg, siempre que la insuficiencia cardiaca no sea grave. El incremento de dosis a 50 mg dos veces al día se debe realizar bajo la cuidadosa supervisión médica del paciente.

Puede producirse un empeoramiento transitorio de los síntomas de la insuficiencia cardiaca al inicio del tratamiento o debido a incrementos de la dosis, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave y/o que estén siendo tratados con dosis altas de diuréticos. Esto normalmente no conduce a una interrupción del tratamiento, pero no se debe aumentar la dosis.

El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado por el médico/cardiólogo tras el comienzo del tratamiento con carvedilol o al aumentar la dosis. Previamente a cada incremento de dosis, se debe

examinar al paciente, evaluando la aparición de síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de una excesiva vasodilatación (ej.: función renal, peso corporal, presión arterial, frecuencia cardíaca y ritmo cardíaco). Un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la existencia de una retención de líquidos deberán ser tratados aumentando la dosis del diurético, mientras que la dosis de carvedilol no debería ser aumentada hasta que el paciente esté estable. En el caso de que aparezca bradicardia o de un alargamiento de la conducción AV, en primer lugar, monitorizar los niveles de digoxina. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir la terapia temporalmente. Incluso en estos casos, el escalado de la dosis de carvedilol a menudo puede continuarse con éxito.

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

### **Insuficiencia renal**

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

### **Insuficiencia hepática moderada**

Puede requerirse un ajuste de la dosis.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la eficacia de carvedilol en niños y adolescentes menores a 18 años.

### *Pacientes de edad avanzada*

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

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

### Forma de administración

No es necesario tomar los comprimidos con las comidas. No obstante, se recomienda que los pacientes con insuficiencia cardíaca tomen carvedilol con alimentos para reducir la velocidad de absorción y reducir el riesgo de hipotensión ortostática.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia cardíaca inestable/descompensada de la clase IV según la NYHA que precise el tratamiento con inotrópicos intravenosos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción bronquial (ver sección 4.4).
- Disfunción hepática clínicamente evidente.
- Antecedentes de broncoespasmo o Asma.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que haya un marcapasos permanente).
- Bradicardia grave (<50 latidos por minuto).
- Shock cardiogénico.
- Enfermedad del nodo sinusal (incluido el bloqueo del nodo sino-auricular).
- Hipotensión grave (presión sistólica <85 mmHg).
- Acidosis metabólica.
- Angina de Prinzmetal.
- Feocromocitoma no tratado.

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

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

Advertencias a considerar especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Carvedilol debe administrarse principalmente en combinación con diuréticos, inhibidores de la ECA, digitálicos y/o vasodilatadores. El tratamiento debe iniciarse solamente si el paciente está estabilizado con la terapia básica convencional durante al menos 4 semanas. Los pacientes descompensados deben ser re-compensados. Los pacientes con insuficiencia cardiaca grave, depleción de sal y volumen, personas de edad avanzada o pacientes con presión arterial baja, deben ser monitorizados durante al menos 2 horas después de la primera dosis o cuando ésta se incrementa, puesto que puede producirse hipotensión. La hipotensión debida a una excesiva vasodilatación se trata inicialmente reduciendo la dosis del diurético. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de cualquier inhibidor de la ECA. Si fuera necesario, la dosis de carvedilol, puede posteriormente reducirse o interrumpirse temporalmente. La dosis de carvedilol no debería ser aumentada de nuevo hasta que los síntomas debidos a un agravamiento de la insuficiencia cardiaca o a una vasodilatación estén bajo control.

##### Insuficiencia cardiaca congestiva crónica

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el empeoramiento de la insuficiencia o la retención de líquidos pueden ocurrir durante el escalado de dosis de carvedilol. Si estos síntomas ocurren, deben incrementarse los diuréticos, y la dosis de carvedilol no debe avanzarse hasta que se establezca de nuevo la estabilidad clínica. Ocasionalmente, puede requerirse una dosis de carvedilol más baja o, en casos raros, discontinuar temporalmente el tratamiento con carvedilol. Tales episodios no impiden que el ajuste de dosis posterior de carvedilol sea satisfactorio. Carvedilol debe usarse con precaución en combinación con glucósidos digitálicos, ya que ambos fármacos disminuyen la conducción AV.

##### Función renal en insuficiencia cardiaca congestiva

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal con el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y presión arterial baja (PA sistólica <100mm Hg), cardiopatía isquémica y aterosclerosis generalizada, y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con insuficiencia cardiaca y con estos factores de riesgo, debe monitorizarse la función renal mientras se ajusta la dosis de carvedilol. Si se produce un empeoramiento significativo de la función renal, deberá reducirse la dosis de carvedilol o interrumpirse la terapia.

##### Disfunción ventricular izquierda tras infarto agudo de miocardio

Tras el inicio del tratamiento con carvedilol, el paciente debe estar clínicamente estable y haber recibido un inhibidor de la ECA al menos en las 48 horas previas y la dosis de inhibidor de la ECA debe haber sido estable al menos en las 24 horas previas.

Durante la administración conjunta de carvedilol y digitálicos, ha de tenerse en cuenta que tanto los digitálicos como el carvedilol prolongan el tiempo de conducción atrioventricular (ver sección 4.5).

#### **Otras advertencias respecto a carvedilol y betabloqueantes en general**

##### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Carvedilol debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un componente broncoespásmo que no estén recibiendo tratamiento farmacológico oral o por inhalación, y solo en caso de que el beneficio supere el riesgo potencial.

En pacientes con una tendencia a broncoespasmo, puede aparecer dificultad respiratoria como resultado de un posible aumento de la resistencia de las vías respiratorias.

Los pacientes deberán ser monitorizados estrechamente durante el inicio y en la fase de escalado de dosis de carvedilol y la dosis de carvedilol debe reducirse si durante el tratamiento se observan en el paciente evidencias de broncoespasmo.

#### Diabetes

Debe tomarse precaución en la administración de carvedilol en pacientes con diabetes mellitus ya que puede enmascarar o atenuar los síntomas y signos tempranos de una hipoglucemia aguda. El uso de carvedilol puede asociarse con un empeoramiento del control de la glucosa en sangre. Por lo tanto, se requiere una monitorización estrecha de los pacientes diabéticos tratados con carvedilol, mediante mediciones regulares de la glucemia y el ajuste de la terapia antidiabética según sea necesario (ver sección 4.5)

#### Enfermedad vascular periférica

Carvedilol debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica ya que los beta-bloqueantes pueden precipitar o agravar los síntomas de la insuficiencia arterial. Sin embargo, hay poca experiencia clínica en este grupo de pacientes hasta ahora.

#### Fenómeno de Raynaud

Carvedilol debe usarse con precaución en pacientes que sufren de trastornos circulatorios periféricos (p.ej. fenómeno de Raynaud) ya que puede haber exacerbación de los síntomas.

#### Tirotoxicosis

Carvedilol puede enmascarar los signos y síntomas de la tirotoxicosis.

#### Anestesia y cirugía mayor

Se debe tener precaución en pacientes sometidos a cirugía general, debido a los efectos sinérgicos inotrópicos negativos de carvedilol y fármacos anestésicos.

Los beta-bloqueantes reducen el riesgo de arritmias en anestesia, sin embargo, pueden aumentar también el riesgo de hipotensión. Estudios más recientes, sin embargo sugieren un beneficio de los beta-bloqueantes en la prevención de la morbilidad cardíaca peroperatoria y en la reducción de la incidencia de complicaciones cardiovasculares.

#### Bradycardia

Carvedilol puede inducir bradicardia. Si la frecuencia de pulsaciones del paciente desciende a menos de 55 latidos/minuto, y aparecen los síntomas asociados a bradicardia, deberá reducirse la posología de carvedilol.

#### Hipersensibilidad

Se debe tener cuidado en la administración de carvedilol a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves y en aquellos sometidos a terapia de desensibilización ya que los beta-bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

#### Psoriasis

Se debe tener precaución al prescribir betabloqueantes a pacientes con psoriasis ya que las reacciones cutáneas pueden agravarse.

Los pacientes con antecedentes de psoriasis asociada con la terapia con beta-bloqueantes deben tomar carvedilol solamente tras considerar la relación beneficio-riesgo.

#### Uso concomitante de bloqueantes de canales de calcio o de otros antiarrítmicos

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, como verapamilo o diltiazem, o con otros fármacos antiarrítmicos, específicamente amiodarona, será necesario monitorizar la presión arterial y el ECG. Se debe evitar la administración concomitante por vía intravenosa (ver sección 4.5).

### Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, el tratamiento con un agente alfa- bloqueante debe iniciarse antes de la utilización de cualquier agente beta-bloqueante. Aunque carvedilol tiene tanto actividades farmacológicas alfa como beta bloqueantes, no hay experiencia con su uso de esta condición. Por lo tanto, debe tener precaución en la administración de carvedilol a pacientes con sospecha de feocromocitoma.

### Variante de la angina de Prinzmetal

Los agentes con actividad beta bloqueante no selectiva pueden provocar dolor en el pecho, en pacientes con de variante de la angina de Prinzmetal. No existe experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfa-bloqueante de carvedilol puede prevenir tales síntomas. Se debe tener precaución en la administración de carvedilol a pacientes con sospecha de la variante de la angina de Prinzmetal.

### Lentes de contacto

Los portadores de lentes de contacto deben usarlas teniendo en cuenta la posibilidad de que ocurra reducción de lagrimeo.

### Síndrome de retirada

No se debe interrumpir el tratamiento con carvedilol bruscamente, particularmente en pacientes que sufren enfermedad cardíaca. El tratamiento con carvedilol debe ser interrumpido de forma gradual durante un periodo de dos semanas, por ejemplo mediante la reducción de la dosis diaria a la mitad cada tres días. Si es necesario, al mismo tiempo se puede iniciar terapia de sustitución para prevenir exacerbación de angina de pecho.

### Cimetidina

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

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

Debido a la limitada experiencia clínica, carvedilol no debe administrar en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, ortostasis, enfermedad cardíaca aguda inflamatoria, obstrucción hemodinámicamente relevante de las válvulas cardíacas o del tracto de salida, enfermedad arterial periférica terminal, tratamiento concomitante con antagonistas de los receptores  $\alpha_1$  o agonistas de los receptores  $\alpha_2$ .

Debido a su acción dromotrópica negativa, carvedilol debe ser administrado con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

### Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp (deficiencia 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**

### **Interacciones farmacocinéticas**

Carvedilol es tanto sustrato como inhibidor de la glicoproteína-P. Por tanto, la biodisponibilidad de fármacos transportados por la glicoproteína-P puede incrementarse con la administración concomitante con carvedilol. Además, la biodisponibilidad de carvedilol puede modificarse por inductores o inhibidores de la glicoproteína-P.

### *Medicamentos inductores o inhibidores de enzimas del citocromo P-450*

Aquellos pacientes que reciban medicamentos que inducen (p.ej. rifampicina y barbitúricos) o inhiben (p.ej. cimetidina, ketoconazol, fluoxetina, haloperidol, verapamilo, eritromicina) enzimas del citocromo P450 han de monitorizarse estrechamente durante el tratamiento concomitante con carvedilol, ya que las concentraciones séricas de carvedilol pueden reducirse por inductores enzimáticos e incrementarse por inhibidores.

Los inhibidores así como los inductores de CYP2D6 y CYP2C9 pueden modificar el metabolismo sistémico y/o presistémico de carvedilol estereoselectivamente, llevando a un incremento o disminución de concentraciones plasmáticas de R y S-carvedilol. Algunos ejemplos observados en pacientes o en sujetos sanos se mencionan a continuación, pero la lista no es exhaustiva.

### *Glucósidos cardiacos*

Se ha observado un aumento de los niveles de digoxina en estado de equilibrio estacionario de aproximadamente un 16% y de digitoxina de aproximadamente un 13% en pacientes hipertensos en relación con la utilización concomitante de carvedilol y digoxina. Tanto digoxina como carvedilol reducen la velocidad de conducción AV. Se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de digoxina al iniciar, ajustar o interrumpir la terapia con carvedilol (ver sección 4.4).

### *Rifampicina*

En un estudio con 12 sujetos sanos, la administración de rifampicina disminuyó los niveles plasmáticos de carvedilol en torno a un 70 %, probablemente por inducción de la glicoproteína-P dando lugar a un descenso de la absorción intestinal de carvedilol.

### *Ciclosporina*

Dos estudios en pacientes con trasplante renal y cardiaco, que recibieron ciclosporina oral, han mostrado un incremento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con carvedilol. En torno a un 30% de los pacientes, la dosis de ciclosporina tuvo que reducirse para mantener las concentraciones de ciclosporina dentro del rango terapéutico, mientras que en el resto no fue necesario el ajuste. De media, la dosis de ciclosporina en esos pacientes se redujo en torno a un 20%. Debido a la amplia variabilidad interindividual en el ajuste de dosis requerido, se recomienda que se monitoricen estrechamente tras el inicio de la terapia con carvedilol, las concentraciones de ciclosporina, y se ajuste su dosis de forma apropiada.

### *Amiodarona*

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la amiodarona disminuyó el aclaramiento de S-carvedilol, probablemente por inhibición de CYP2C9. La media de las concentraciones plasmáticas de R-carvedilol no se alteró. Consecuentemente, existe un riesgo potencial de incremento del bloqueo beta causado por un incremento de las concentraciones plasmáticas de S-carvedilol.

### *Fluoxetina*

En un estudio cruzado, aleatorizado en 10 pacientes con insuficiencia cardiaca, la coadministración de fluoxetina, un potente inhibidor de CYP2D6, produjo la inhibición estereoselectiva del metabolismo de carvedilol con un incremento del 77% en AUC medio del enantiomero R(+). Sin embargo, no se observaron diferencias en los acontecimientos adversos, presión arterial o frecuencia cardiaca, entre los grupos de tratamiento.

## **Interacciones Farmacodinámicas**

### *Antidiabéticos incluyendo insulina*

Pueden verse potenciados los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los antidiabéticos orales. Los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente taquicardia). Por tanto se recomienda la monitorización regular de los niveles de glucosa sanguínea en pacientes diabéticos.

#### *Agentes reductores de catecolaminas*

Aquellos pacientes que utilicen tanto agentes con propiedades betabloqueantes como un fármaco que pueda disminuir catecolaminas (p.ej. reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inhibidores de monoamino oxidasa, excepto inhibidores de la MAO-B) deben observarse estrechamente para signos de hipotensión y/o bradicardia grave.

#### *Digoxina*

El uso combinado de beta-bloqueantes y digoxina puede resultar en una prolongación aditiva del tiempo de conducción atrioventricular (AV).

#### *Verapamilo, diltiazem, amiodarona y otros antiarrítmicos.*

Se han observado casos aislados de trastornos de la conducción, rara vez con una alteración hemodinámica, en pacientes que toman carvedilol y diltiazem (oral), verapamilo y / o amiodarona. Al igual que con otros beta-bloqueantes, debe llevarse a cabo una cuidadosa monitorización del ECG y la presión arterial cuando se coadministran bloqueantes de los canales de calcio, del tipo verapamilo y diltiazem, ya que se incrementa el riesgo de trastornos de la conducción AV o el riesgo de insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Debe realizarse una monitorización estrecha cuando se coadministran carvedilol, y cualquier antiarrítmico de clase I o amiodarona (oral). Se han notificado, poco después de la iniciación del tratamiento con beta bloqueantes, bradicardia, paro cardíaco y fibrilación ventricular, en pacientes que reciben amiodarona. Existe el riesgo de insuficiencia cardíaca en el caso de terapia intravenosa concomitante de antiarrítmicos de clase Ia o Ic.

#### *Clonidina*

La administración concomitante de clonidina con agentes con propiedades beta bloqueantes puede potenciar la presión arterial y efectos de descenso de la frecuencia cardíaca.

Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con agentes con propiedades beta-bloqueantes y clonidina, el agente beta-bloqueante, debe ser el primero en retirarse. El tratamiento con clonidina puede entonces suspenderse varios días más tarde mediante una disminución paulatina de la dosis.

#### *Bloqueantes de los canales de calcio (ver sección 4.4).*

Se han observado casos aislados de trastorno de la conducción (raramente con compromiso hemodinámico) cuando carvedilol se coadministra con diltiazem. Al igual que con otros agentes con propiedades beta-bloqueantes, si el carvedilol se va administrar por vía oral con bloqueantes de los canales del calcio del tipo verapamilo o diltiazem, se recomienda monitorizar el ECG y la presión arterial.

#### *Otros agentes antihipertensivos*

Al igual que con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol puede potenciar los efectos de otros fármacos administrados de forma concomitante que son antihipertensivos en la acción (por ejemplo, los antagonistas del receptor alfa-1) o que producen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos, tales como los barbitúricos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, agentes vasodilatadores y alcohol.

#### *Anestésicos por vía inhalatoria*

Se recomienda una monitorización cuidadosa de los signos vitales durante la anestesia debido a los efectos sinérgicos inotrópico negativo e hipotensor de carvedilol y fármacos anestésicos (ver sección 4.4)

#### *AINEs*

El uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs) y betabloqueantes adrenérgicos puede resultar en un incremento de la presión arterial y un menor control de la presión arterial.

#### *Broncodilatadores beta-agonistas*



Los beta-bloqueantes no cardioselectivos se oponen a los efectos broncodilatadores de broncodilatadores beta-agonistas. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los pacientes.

#### *Dihidropiridinas*

La administración de dihidropiridinas y carvedilol debe realizarse bajo una estrecha supervisión, ya que se han notificado, insuficiencia cardíaca e hipotensión grave.

#### *Nitratos*

Efectos hipotensores aumentados.

#### *Estrógenos y corticosteroides*

El efecto antihipertensivo de carvedilol se ve reducido debido a la retención de agua y de sodio.

#### *Simpaticomiméticos con efectos alfa-miméticos y betamiméticos*

Riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.

#### *Ergotamina*

Aumento de la vasoconstricción.

#### *Bloqueantes neuromusculares*

Aumento del bloqueo neuromuscular.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y Lactancia**

### **Embarazo**

No hay experiencia clínica adecuada con carvedilol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales son insuficientes en relación a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto y el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Carvedilol no debe usarse durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial supere el riesgo potencial.

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros e inmaduros. Además, pueden ocurrir reacciones adversas en el feto y en el neonato (especialmente hipoglucemia, bradicardia, depresión respiratoria e hipotermia). En el período postnatal, en el neonato puede haber un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. Los estudios en animales no han mostrado una evidencia sustancial de teratogenicidad con carvedilol (ver también sección 5.3). Sólo se debería utilizar carvedilol en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto/neonato. El tratamiento debe ser interrumpido 2-3 días antes de la fecha esperada de parto. Si esto no es posible se debe monitorizar al neonato durante los 2-3 primeros días de vida.

### **Lactancia**

Estudios llevados a cabo en animales, demostraron que carvedilol y sus metabolitos son excretados en la leche materna. No se conoce si carvedilol se excreta o no en la leche materna. Por tanto, la lactancia no se recomienda durante la administración de carvedilol.

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

No se han realizado estudios sobre los efectos de carvedilol sobre la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar maquinaria.

Debido a distintas reacciones (p.ej. mareo, cansancio) la habilidad para conducir, utilizar maquinaria, o trabajar sin apoyo firme, puede deteriorarse. Esto afecta particularmente al inicio del tratamiento, tras incrementos de dosis, en el cambio de tratamiento, y en combinación con alcohol.

#### 4.8 Reacciones adversas

- a) Resumen del perfil de seguridad  
La frecuencia de las reacciones adversas no es dosis dependiente, a excepción de mareo, visión anormal y bradicardia.
- b) Lista tabulada de reacciones adversas  
El riesgo de la mayoría de reacciones adversas asociadas a carvedilol es similar en todas las indicaciones. Las excepciones se describen en la subsección (c).

Las siguientes tablas resumen las reacciones adversas de carvedilol divididas en grupos de acuerdo a la terminología MedDRA junto con su 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).

<b>Clasificación MedDRA órgano-sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efecto adverso</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuentes	Bronquitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Frecuente	Anemia
	Raro	Trombocitopenia
	Muy raro	Leucopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Muy raro	Hipersensibilidad (reacción alérgica)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Frecuentes	Aumento de peso, hipercolesterolemia, alteración del control de la glucemia (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuentes	Depresión, estado deprimido
	Poco frecuente	Trastornos del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes	Mareo, dolor de cabeza
	Poco frecuentes	Presíncope, síncope, parestesia
<b>Trastornos oculares</b>	Frecuentes	Alteración visual, reducción del lagrimeo (ojo seco), irritación ocular
<b>Trastornos cardiacos</b>	Muy frecuentes	Insuficiencia cardíaca
	Frecuentes	Bradicardia, edema, hipervolemia, retención de líquidos
	Poco frecuentes	Bloqueo atrioventricular, angina de pecho
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuente	Hipotensión

	Frecuente	Hipotensión ortostática, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de claudicación intermitente y fenómeno de Reynaud)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuentes	Disnea, edema pulmonar, asma, en pacientes predispuestos
	Raro	Congestión nasal
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuentes	Nausea, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Muy raros	Incremento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma glutamiltransferasa-(GGT)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Poco frecuentes	Reacciones de la piel (p.ej. exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, psoriasis y lesiones de piel como liquen plano), alopecia
	Muy raros	Reacciones adversas cutáneas graves (p.ej. eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Frecuente	Dolor en extremidades
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Frecuentes	Fallo renal y anomalías en la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente, trastornos de la micción
	Muy raro	Incontinencia urinaria en mujeres
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Poco frecuente	Disfunción erectil
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuente	Astenia (fatiga)
	Frecuente	Dolor

(c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Mareo, síncope, dolor de cabeza y astenia son normalmente leves y es más probable que ocurran al inicio del tratamiento.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y retención de líquidos pueden ocurrir durante el escalado de dosis con carvedilol (ver sección 4.4).

La insuficiencia cardiaca es un acontecimiento adverso notificado en pacientes tratados tanto con placebo como con carvedilol (14.5 % y 15.4% respectivamente, en pacientes con disfunción ventricular izquierda seguida de un infarto agudo de miocardio).

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

Como efecto de clase, los bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos pueden causar que se manifieste una diabetes latente, que una diabetes manifiesta se agrave, y que se inhiba la contra-regulación de la glucemia.

Carvedilol puede causar incontinencia urinaria en mujeres que se resuelve con la suspensión de la medicación.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las 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**

### *Síntomas y signos*

Una sobredosis puede producir hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. También pueden surgir problemas respiratorios, broncoespasmo, vómitos, disminución de la consciencia y convulsiones generalizadas.

### *Tratamiento*

Además del tratamiento general de soporte, deben monitorizarse las constantes vitales y corregirse, en caso necesario, en una unidad de cuidados intensivos. Se pueden tomar las siguientes medidas de soporte:

Atropina puede usarse en casos de bradicardia excesiva (0,5 - 2 mg por vía intravenosa). Para apoyar la función ventricular intravenosa se recomienda glucagón o simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina o adrenalina).

Glucagón: inicialmente 1 - 10 mg por vía intravenosa seguido, en caso necesario, de una perfusión lenta de 2 - 5 mg/hora (para mantener la función cardiovascular).

Si se requiere efecto inotrópico positivo, deben considerarse los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE).

Si la vasodilatación periférica domina el perfil de intoxicación, entonces se debe administrar norfenefrina, noradrenalina o etilefrina con una continua monitorización de la circulación.

En el caso de bradicardia farmacoresistente, se debe iniciar terapia con marcapasos. Para el tratamiento de broncoespasmo, deben administrarse beta-simpaticomiméticos (en forma de aerosol o si no se produce el efecto adecuado, por vía intravenosa) o teofilina o aminofilina pueden administrarse por vía intravenosa. En el caso de convulsiones, se recomienda una inyección intravenosa lenta de diazepam o clonazepam.

Carvedilol se une en elevada proporción a proteínas. Por tanto, no puede ser eliminado por diálisis.

En caso de sobredosis grave con síntomas de shock, el tratamiento de soporte debe continuarse durante un período suficientemente largo hasta que la condición del paciente se haya estabilizado, puesto que se espera una prolongación de la vida media de eliminación y redistribución de carvedilol desde compartimentos más profundos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes beta-bloqueantes, alfa-y beta-bloqueantes y alfa-bloqueantes  
Código ATC: C07AG02.

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

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

Carvedilol es una mezcla racémica de dos estereoisómeros. En modelos animales, se vio que ambos enantiómeros presentan actividad bloqueante de los receptores alfa-adrenérgicos. El bloqueo no--selectivo de los adrenoreceptores beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub> se atribuyen principalmente al enantiómero S (-).

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

En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica, como se observa con agentes beta-bloqueantes puros. La frecuencia cardíaca está ligeramente disminuida. El volumen sistólico permanece inalterado. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionamiento renal permanecen inalterados, así 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 en pacientes con angina, carvedilol ha demostrado tener propiedades anti-isquémicas y aliviar el dolor. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventricular. En pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca congestiva, carvedilol tiene un efecto favorable sobre la hemodinámica y la fracción de eyección y el tamaño del ventrículo izquierdo.

Carvedilol no tiene efecto negativo en el perfil de lípidos séricos o electrolitos. Se mantiene una relación normal entre HDL (lipoproteínas de alta densidad) y LDL (lipoproteínas de baja densidad).

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### *Descripción general*

La biodisponibilidad absoluta de carvedilol tras su administración oral es aproximadamente del 25%. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente 1 hora después de la administración. Existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones plasmáticas. En los pacientes hidroxiladores lentos de debrisoquina, las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentaron hasta 2 a 3 veces comparado con los metabolizadores rápidos de debrisoquina. La ingesta de alimentos no

afecta a la biodisponibilidad, aunque se retrasa el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas plasmáticas. Carvedilol es altamente lipófilo. Aproximadamente un 98 - 99% de carvedilol se halla fijado a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg. El efecto de primer paso después de la administración oral es aproximadamente 60-75%.

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 vía de eliminación de carvedilol es a través de las heces. Un pequeño porcentaje se elimina a través de los riñones en forma de metabolitos.

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

#### *Propiedades en el paciente*

La farmacocinética de carvedilol se ve afectada por la edad; en comparación con los sujetos jóvenes, los pacientes de edad avanzada presentan unos niveles plasmáticos de carvedilol aproximadamente un 50% más elevados. En un estudio realizado en pacientes que presentaban cirrosis hepática, la biodisponibilidad de carvedilol era 4 veces mayor, el nivel plasmático máximo 5 veces mayor y el volumen de distribución 3 veces mayor que en sujetos sanos.

En algunos pacientes hipertensos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 20-30 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min), se observó un aumento de aproximadamente 40-55% en las concentraciones plasmáticas de carvedilol en comparación con pacientes con una función renal normal. Sin embargo, se apreció una amplia variabilidad en los resultados.

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

Estudios realizados en ratas y ratones a dosis de 75 mg/kg y 200 mg/kg (de 38 a 100 veces la dosis diaria máxima en el hombre), no revelaron que carvedilol tenga efectos carcinogénicos.

En estudios *in vitro* e *in vivo* realizados en mamíferos y otros animales carvedilol no mostró efecto mutagénico.

Cuando se administraron altas dosis de carvedilol a ratas preñadas ( $\geq 200$  mg/kg =  $\geq 100$  veces la dosis diaria máxima humana) se observaron reacciones adversas en el embarazo y la fertilidad. Dosis de  $\geq 60$  mg/kg ( $\geq 30$  veces la dosis diaria máxima humana) causaron retrasos en el crecimiento físico y desarrollo del feto. Se observó embriotoxicidad (mayor número de fallecimientos después de la implantación del feto), pero no se detectaron malformaciones en ratas o conejos a unas dosis de 200 mg/kg y 75 mg/kg respectivamente (38 a 100 veces la dosis diaria máxima humana).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:  
Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato

Crospovidona  
Povidona  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio.

Recubrimiento:  
Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E 171)  
Citrato de trietilo  
Macrogol  
Polidextrosa.

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable

## **6.3 Periodo de validez**

Blister: 3 años  
Envase de plástico (HDPE): 2 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30° C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Envase de plástico (HDPE) o blister de PVC/Al.  
Tamaños de envase: 10,14, 28, 30, 50, 56, 98 y 100 comprimidos.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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 AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130,  
102 37 Praga 10  
República checa

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

Carvedilol Zentiva 6,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 67.839  
Carvedilol Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 67.841

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

Fecha de autorización: 02 de Junio de 2006  
Fecha de revalidación: 02 de Julio de 2008

**10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO**

Noviembre 2013