

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Carvedilol comprimidos recubiertos 6,25 mg  
Carvedilol comprimidos recubiertos 12,5 mg  
Carvedilol comprimidos recubiertos 25 mg

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

*Carvedilol comprimidos recubiertos 6,25 mg:*

Cada comprimido recubierto contiene:

Carvedilol : 6,25mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, ~~Sílice coloidal anhidra~~, Dióxido de Silicio coloidal, Crospovidona (Tipo A), Crospovidona (Tipo B) , Povidona, ~~Sucrosa~~, Sacarosa Estearato de magnesio ~~vegetal~~, Macrogol 400, Polisorbato 80, Dióxido de titanio, Hipromelosa c.s.

Carvedilol comprimidos recubiertos 12,50 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Carvedilol : 12,5mg .

Excipientes: Excipientes: Lactosa monohidrato, ~~Sílice coloidal anhidra~~, Dióxido de Silicio coloidal, Crospovidona (Tipo A), Crospovidona (Tipo B) , Povidona, ~~Sucrosa~~, Sacarosa Estearato de magnesio ~~vegetal~~, Macrogol 400, Polisorbato 80, Dióxido de titanio, Hipromelosa c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:

Carvedilol : 25,0 mg .

Excipientes: Lactosa monohidrato, ~~Sílice coloidal anhidra~~, Dióxido de Silicio coloidal, Crospovidona (Tipo A), Crospovidona (Tipo B) , Povidona, ~~Sucrosa~~, Sacarosa Estearato de magnesio ~~vegetal~~, Macrogol 400, Polisorbato 80, Dióxido de titanio, Hipromelosa c.s.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto .

*Carvedilol 6,25 mg comprimidos recubiertos :*

Comprimidos recubiertos de color blanco a blanquecino, ovalados, marcados con "F57" en una cara del comprimido y con una ranura por la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Carvedilol 12,5 mg comprimidos recubiertos :

Comprimidos recubiertos de color blanco a blanquecino, ovalados, marcados con "F58" en una cara del comprimido y con una ranura por la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

*Carvedilol 25 mg comprimidos recubiertos :*

Comprimidos recubiertos de color blanco a blanquecino, ovalados, marcados con "F59" en una cara del comprimido y con una ranura por la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

#### **4. DATOS CLÍNICOS**

##### ***4.1 Indicaciones terapéuticas***

Hipertensión esencial. Cardiopatía coronaria, Insuficiencia cardíaca crónica, Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio.

~~Angina de pecho estable crónica.~~

~~Tratamiento coadyuvante de la insuficiencia cardíaca crónica estable de moderada a grave.~~

##### **Hipertensión**

Carvedilol se indica para el manejo de la hipertensión esencial. Puede usarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos (por ejemplo, bloqueadores de canales de calcio, diuréticos).

##### **Cardiopatía coronaria**

El carvedilol ha demostrado tener eficacia clínica en la cardiopatía coronaria. Datos preliminares muestran su eficacia y seguridad en pacientes con angina inestable e isquemia miocárdica asintomática.

##### **Insuficiencia cardíaca crónica**

A menos que exista una contraindicación, se indica carvedilol para el tratamiento de todos los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca crónica estable y sintomática de carácter grave, leve, moderada o aguda, de etiología isquémica o no isquémica, combinado con una terapia estándar (que incluya inhibidores de ECA y diuréticos, con o sin digitálicos).

##### **Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio**

Tratamiento a largo plazo después del infarto de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] <40% o índice de movilidad parietal <1,3), en asociación con IECA y otros fármacos recomendados para el tratamiento de los pacientes después del infarto de miocardio .

##### ***4.2 Posología y forma de administración***

Vía oral. Posología

##### **Hipertensión esencial**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

**Adultos:**

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

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

**Cardiopatía coronaria ~~Angina de pecho estable crónica~~**

Se recomienda la dosificación de dos veces al día.

**Adultos**

La dosis inicial recomendada para iniciar la terapia es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días. A continuación, la dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse a intervalos de dos semanas o raramente de más de 2 semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg al día repartidos en dos dosis (50 mg 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 cardíaca crónica**

Carvedilol se administra en la insuficiencia cardíaca 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 estabilizado clínicamente (sin cambios en la clase según la NYHA, sin hospitalización debida a insuficiencia cardíaca) y la terapia básica debe estar estabilizada, al menos 4 semanas antes del tratamiento. Adicionalmente, el paciente debe presentar una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuido, y una frecuencia cardíaca mayor de 50 ppm y una presión sistólica mayor de 85 mmHg (ver sección 4.3).

La dosis inicial es de 3,125 mg dos veces al día durante dos semanas. Si esta dosis es bien tolerada, puede aumentarse lentamente en intervalos no inferiores a dos semanas, hasta 6,25 mg dos veces al día, siguiendo con 12,5 mg dos veces al día, hasta alcanzar finalmente 25 mg dos veces al día. La dosis debe aumentarse hasta el máximo nivel tolerado por el paciente.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

Puede producirse un empeoramiento transitorio de los síntomas de la insuficiencia cardíaca al inicio del tratamiento o debido a incrementos de la dosis, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y/o que estén siendo tratados con dosis altas de diuréticos. Esto normalmente no conduce a una interrupción del tratamiento, pero no se debe aumentar la dosis. El paciente debe ser monitorizado por un médico/cardiólogo durante dos horas después de iniciar el tratamiento o incrementar la dosis. Previamente a cada incremento de dosis, se debe examinar al paciente, evaluando la aparición de síntomas potenciales de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de vasodilatación excesiva (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 incrementando la dosis del diurético, mientras que la dosis de carvedilol no debería ser incrementada hasta que no se consiga una estabilización del paciente.

En el caso de que aparezca bradicardia o de un alargamiento de la conducción AV, en primer lugar se deben monitorizar los niveles de digoxina. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir la terapia temporalmente. Incluso en estos casos, se puede continuar la dosis de carvedilol a menudo con éxito.

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

Si el tratamiento con carvedilol ha sido retirado por 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.

**Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio**

La dosis debe ajustarse en cada paciente, bajo el estrecho seguimiento del médico durante la fase de aumento de la dosis.

El tratamiento puede iniciarse en el hospital o ambulatoriamente cuando el paciente se encuentre estable desde el punto de vista hemodinámico y cuando se haya reducido al mínimo la retención de líquidos.

**Primera dosis de carvedilol:** La dosis inicial recomendada es de **3,125 mg dos veces al día**. Los pacientes deben permanecer bajo observación médica estrecha durante al menos 3 horas después de administrar la dosis inicial (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

**Siguientes dosis de carvedilol:** Si el paciente tolera la primera dosis (es decir, frecuencia cardíaca >50 latidos/minuto, tensión arterial sistólica >80 mm Hg y ausencia de signos clínicos de intolerancia), la dosis se aumentará hasta 6,25 mg 2 veces al día y se mantendrá durante 3-10 días.

Si en este periodo aparecieran signos de intolerancia —en particular bradicardia (<50 latidos/min), tensión arterial sistólica <80 mm Hg o retención de líquidos—, la dosis se reducirá hasta 3,125 mg 2 veces al día. Si el paciente no tolera esta dosis, se debe interrumpir el tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

Si se tolera bien, debe volver aumentarse a 6,25 mg dos veces al día después de 3 a 10 días.

*Aumento posterior de la dosis:* Si la dosis de 6,25 mg 2 veces al día se tolera bien, se aumentará la dosis a intervalos de 3-10 días hasta 12,5 mg 2 veces al día y luego hasta 25 mg 2 veces al día. La dosis de mantenimiento es la dosis máxima que tolere el paciente. La dosis máxima recomendada es de 25 mg 2 veces al día, independientemente del peso del paciente.

***Instrucciones especiales de Posología.***

***Insuficiencia renal***

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

***Insuficiencia hepática moderada***

Puede requerirse un ajuste de la dosis.

***Población Pediátrica (< 18 años).***

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

***Pacientes de edad avanzada***

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos de carvedilol y deben ser monitorizados más cuidadosamente.

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

***Forma de administración***

Los comprimidos se ingieren con una cantidad suficiente de líquido. Se recomienda que los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, tomen carvedilol con alimentos para reducir la velocidad de absorción y el riesgo de hipotensión ortostática.

***4.3 Contraindicaciones***

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

Insuficiencia cardíaca de clase IV según la NYHA con gran retención de fluidos o sobrecarga que precise uso de inotrópicos intravenosos.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción bronquial (ver sección 4.4).

Disfunción hepática clínicamente significativa.

Asma bronquial.

Bloqueo AV de grado II o III (a menos que exista un marcapasos permanente).

Bradicardia grave (menos de 50 latidos por minuto).

Síndrome del seno enfermo (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).

Shock cardiogénico.

Hipotensión grave (presión sistólica menor de 85 mmHg).

Angina de Prinzmetal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

Feocromocitoma no tratado.

Acidosis metabólica.

Alteraciones circulatorias arteriales periféricas graves.

Tratamiento concomitante con verapamilo o diltiazem intravenoso (ver sección 4.5).

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

Precauciones especiales en pacientes con insuficiencia cardiaca

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

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con carvedilol a pacientes con insuficiencia cardiaca y presión arterial baja (PA sistólica menor de 100mm Hg), cardiopatía isquémica y aterosclerosis generalizada y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con insuficiencia cardiaca con estos factores de riesgo, debe monitorizarse la función renal mientras se ajusta la dosis de carvedilol, suspendiéndose la administración del fármaco o reduciendo la dosis si se produce un empeoramiento significativo de la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica tratada con digitálicos, carvedilol debe emplearse con cautela puesto que tanto los digitálicos como el carvedilol ralentizan el tiempo de conducción AV (ver sección 4.5).

Otras advertencias referidas a carvedilol y a Beta-bloqueantes en general

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

Carvedilol solamente debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente broncoespástico y que no reciban tratamiento farmacológico oral o por

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

inhalación en caso de que el beneficio potencial supere el posible riesgo. Los pacientes deberán estar sometidos a estrecha vigilancia en la fase inicial así como en la fase de ajuste posológico de carvedilol, debiéndose reducir la dosis de carvedilol en caso de broncoespasmo.

Carvedilol puede enmascarar los síntomas y signos de una hipoglucemia aguda. En ocasiones se puede producir un deterioro del control de la glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca relacionado con el uso de carvedilol. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos en tratamiento con carvedilol es necesario hacer un seguimiento regular de la glucosa especialmente cuando se ajusta la dosis, debiéndose efectuar la correspondiente adaptación de la terapia hipoglucemiante cuando sea necesario (ver sección 4.5). Los niveles de glucosa en sangre deben monitorizarse cuidadosamente después de periodos prolongados de ayuno.

Carvedilol puede enmascarar los signos y síntomas de la tirotoxicosis.

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

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

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

Se debe advertir a las personas que utilicen lentes de contacto que puede disminuir la secreción lacrimal.

Carvedilol debe administrarse con precaución a pacientes con un historial de graves reacciones de hipersensibilidad así como a pacientes sometidos a una terapia de desensibilización puesto que los beta- bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. Se debe tener precaución al prescribir beta-bloqueantes a los pacientes con psoriasis, puesto que se pueden agravar las lesiones.

Carvedilol debería usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular periférica ya que los beta- bloqueantes pueden agravar los síntomas de la enfermedad. Lo mismo ocurre a los pacientes con síndrome de Raynaud, puesto que puede producirse una exacerbación o agravación de los síntomas.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

agonistas alfa 2.

En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco alfa - bloqueante antes de utilizar cualquier fármaco beta-bloqueante. Aunque carvedilol ejerce efecto  $\alpha$  - y  $\beta$ -bloqueante, no hay experiencia suficiente sobre el uso de carvedilol en esta enfermedad, por tanto, será necesario aconsejar a los pacientes tener precaución.

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

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. Estudios recientes sugieren sin embargo un beneficio de los beta-bloqueantes en la prevención peroperatoria de la morbilidad cardiaca y una reducción de la incidencia de complicaciones cardiovasculares.

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

**Advertencias sobre excipientes**

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

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

***4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***

**Se pueden producir importantes interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros fármacos (por ejemplo: digoxina, ciclosporina, rifampicina, anestésicos, antiarrítmicos)**

***Antiarrítmicos:***

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

después del inicio del tratamiento con el beta-bloqueante en pacientes que habían recibido amiodarona. Hay riesgo de fallo cardíaco en el caso de administración concomitante con antiarrítmicos de clase Ia o Ic por vía intravenosa.

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

*Dihidropiridinas:*

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

*Nitratos:*

Los efectos hipotensores aumentan.

*Glucósidos cardíacos:*

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

*Otros medicamentos antihipertensivos:*

Carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (por ejemplo, antagonistas de los receptores alfa 1 ) u ocasionen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos tales como barbitúricos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, o agentes vasodilatadores y alcohol.

*Ciclosporina:*

Se han observado incrementos modestos en las concentraciones plasmáticas medias de ciclosporina tras iniciar el tratamiento con carvedilol en 21 pacientes con trasplante renal con rechazo vascular crónico. En aproximadamente el 30% de los pacientes la dosis de ciclosporina tuvo que ser reducida con el fin de mantenerla dentro de intervalos terapéuticos, mientras que en el resto no fue necesario ningún ajuste. La dosis de ciclosporina se redujo un 20% de media en estos pacientes. Debido a la amplia variabilidad interindividual en los ajustes de dosis requeridos, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones de ciclosporina tras el inicio del tratamiento con carvedilol y ajustar la dosis de ciclosporina de forma apropiada.

*Antidiabéticos, incluyendo insulina:*

Pueden verse potenciados los efectos hipoglucemiantes de la insulina o de los antidiabéticos orales. Los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados. Por lo tanto es

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

necesario un control regular de los niveles de glucosa en sangre en los pacientes diabéticos.

*Clonidina:*

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

*Anestésicos por vía inhalatoria:*

Debido al efecto sinérgico, inotrópico negativo e hipotensor entre carvedilol y ciertos anestésicos, se aconseja prestar atención a estos fenómenos durante la anestesia.

*AINES, estrógenos y corticosteroides:*

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

*Medicamentos inductores o inhibidores de las enzimas de citocromo P450:*

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

La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de carvedilol alrededor de un 70%. La cimetidina aumentó el AUC alrededor de un 30%, pero no causó ningún cambio en la  $C_{m\acute{a}x}$ . Se debe tener precaución en aquellos pacientes que reciben inductores de oxidasas de función mixta por ejemplo, rifampicina, ya que pueden reducirse los niveles séricos de carvedilol, o inhibidores de oxidasas de función mixta por ejemplo, cimetidina, ya que los niveles séricos pueden aumentarse. Sin embargo, en base al efecto relativamente pequeño de la cimetidina sobre los niveles de carvedilol, la probabilidad de cualquier interacción clínicamente importante es mínima.

*Simpaticomiméticos con efectos alfa-miméticos y beta-miméticos:*

Riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.

*Ergotamina:*

Aumento de la vasoconstricción. **Bloqueantes neuromusculares:** Aumento del bloqueo neuromuscular.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

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

Los beta-bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

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

Lactancia

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

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

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

***4.8 Reacciones adversas***

*Resumen del perfil de seguridad*

La frecuencia de reacciones adversas no es dependiente de la dosis, excepto mareo, visión anormal y bradicardia.

*Lista tabulada de reacciones adversas*

El riesgo de la mayoría de las reacciones adversas es similar en todas las indicaciones. Las excepciones se describen en la subsección (c).

Las categorías de frecuencias son las siguientes:

Muy Frecuentes pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes. Frecuentes pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes.

Poco frecuentes pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes. Raras pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes.

Muy raras pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes.

*Infecciones e infestaciones*

Frecuentes: Bronquitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Frecuentes: Anemia Raras: Trombocitopenia Muy raras: Leucopenia

*Trastornos del sistema inmunológico*

Muy raras: Hipersensibilidad (reacción alérgica)

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Frecuentes: aumento de peso, hipercolesterolemia, empeoramiento del control de la glucosa

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

sanguínea (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes preexistente

*Trastornos psiquiátricos*

Frecuentes: Depresión, estado de ánimo deprimido Poco frecuentes: Trastorno del sueño, confusión

*Trastornos del sistema nervioso*

Muy frecuentes. Mareo, cefalea

Poco frecuentes: Presíncope, síncope, parestesia

*Trastornos oculares*

Frecuentes: Trastornos visuales, lagrimeo disminuido (ojo seco), irritación ocular

*Trastornos cardíacos*

Muy frecuentes: Insuficiencia cardíaca

Frecuentes: Bradicardia, edema, hipervolemia, sobrecarga de líquido Poco frecuentes: Bloqueo auriculoventricular, angina de pecho

*Trastornos vasculares*

Muy frecuentes: Hipotensión

Frecuentes: Hipotensión ortostática, alteraciones de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de la claudicación intermitente y fenómeno de Raynaud)

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Frecuentes: Disnea, edema pulmonar, asma en pacientes predispuestos Raras: Congestión nasal

*Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal Raras: boca seca

*Trastornos hepatobiliares*

Muy raras: Alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma glutamiltransferasa (GGT) aumentadas

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas (por ejemplo, exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, lesiones parecidas a psoriasis y al liquen plano, sudoración aumentada), alopecia

Muy raras: Reacciones adversas cutáneas graves (por ejemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Frecuentes: Dolor en las extremidades

*Trastornos renales y urinarios*

Frecuentes: Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa y/o alteración de la función renal subyacente, trastornos de la micción

Muy raras: Incontinencia urinaria en mujeres

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

Poco frecuentes: Disfunción eréctil

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Muy frecuentes: Astenia (fatiga)

Frecuentes: Dolor

*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

Mareo, síncope, cefalea y astenia son generalmente leves y es más probable que se produzcan al inicio del tratamiento.

*En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puede producirse un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y la retención de líquidos durante el ajuste de la dosis de carvedilol (ver sección 4.4).*

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

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

*Como efecto de clase, los beta - bloqueantes pueden precipitar la manifestación de una diabetes latente, que se agrave una diabetes manifiesta y que se inhiba la contra regulación de glucosa en sangre.*

Carvedilol puede provocar incontinencia urinaria en las mujeres que se resuelve al cesar el tratamiento. 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](https://www.notificaram.es)

**4.9 Sobredosis****Signos y síntomas**

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

**Tratamiento**

Además de los procedimientos generales, deben vigilarse los signos vitales, si fuera necesario corregirlos en unidades de cuidados intensivos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

La atropina puede ser utilizada para la bradicardia excesiva, mientras que para apoyar la función ventricular son recomendables glucagón por vía intravenosa, o simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina). Si el efecto inotrópico positivo es necesario, se debe considerar el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa. Si la vasodilatación periférica es el síntoma predominante de la sobredosis se debe administrar norfenefrina o noradrenalina con una monitorización continua de la circulación. En el caso de bradicardia que no responde a la farmacoterapia, se debe iniciar una terapia con marcapasos.

Para el tratamiento del broncoespasmo, deberían 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.

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

En los casos de intoxicación grave con síntomas de shock, el tratamiento de apoyo debe ser continuado por un período suficientemente largo, es decir, hasta que la condición del paciente se ha estabilizado, ya que es de esperar una prolongación de la vida media de eliminación y una redistribución de carvedilol desde compartimentos más profundos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### ***5.1 Propiedades farmacodinámicas***

Grupo farmacoterapéutico: alfa- y beta - bloqueantes, código ATC: C07A G02.

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

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

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

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

En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica, como se observa con agentes beta - bloqueantes puros. La frecuencia cardiaca está ligeramente disminuida. El volumen sistólico no varía. Tanto el flujo sanguíneo renal como la función renal se mantienen, así como el flujo sanguíneo periférico, razón por la cual es raro observar extremidades frías, reacción que se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

observa frecuentemente con fármacos que poseen una actividad beta - bloqueante.

En pacientes hipertensos, carvedilol aumenta las concentraciones plasmáticas de norepinefrina.

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

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

### ***5.2 Propiedades farmacocinéticas***

#### **Absorción**

Carvedilol se absorbe rápidamente tras la administración oral. En sujetos sanos los niveles séricos máximos se alcanzan aproximadamente 1 hora después de su administración. La biodisponibilidad absoluta de carvedilol en humanos es aproximadamente del 25%.

Existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones séricas de carvedilol. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad o a la concentración plasmática máxima, aunque se retrasa el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas plasmáticas.

#### **Distribución**

Carvedilol es altamente lipófilo. Aproximadamente un 98 - 99% se halla fijado a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg y aumenta en pacientes con cirrosis hepática.

#### **Biotransformación**

En humanos y en las especies animales estudiadas, carvedilol se metaboliza ampliamente en varios metabolitos, que se eliminan principalmente en la bilis. El efecto de primer paso después de administración oral se eleva alrededor 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 glucuronidación principalmente. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad beta- bloqueante.

Según los estudios preclínicos, el metabolito 4-hidroxifenol posee una actividad beta-bloqueante 13 veces más potente que carvedilol. Los tres metabolitos activos poseen una débil actividad vasodilatadora en comparación con carvedilol. En humanos, sus concentraciones son 10 veces menores que la sustancia madre. Dos de los metabolitos hidroxicarbazol de carvedilol son potentes antioxidantes, con una potencia comparada de 30 a 80 veces mayor que carvedilol.

#### **Eliminación**

El promedio de la vida media de eliminación de carvedilol es de aproximadamente 6 horas. El

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

aclaramiento plasmático es de aproximadamente 500-700 ml/min. La eliminación es principalmente biliar. La principal ruta de excreción es la vía fecal. Una menor porción se elimina por vía renal en forma de metabolitos.

Farmacocinética en poblaciones especiales Pacientes con insuficiencia renal

En algunos de los pacientes hipertensos con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), se observó un aumento en las concentraciones plasmáticas de carvedilol de aproximadamente el 40-50% en comparación con pacientes con función renal normal. Las concentraciones plasmáticas máximas en pacientes con insuficiencia renal también aumentaron un 10-20% de media. Sin embargo, hubo una gran variación en los resultados. Dado que el carvedilol se excreta principalmente por vía fecal, es poco probable una acumulación significativa en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa no hay necesidad de modificar la dosis de carvedilol (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis hepática, la biodisponibilidad sistémica de carvedilol se incrementó en un 80% debido a la reducción del efecto de primer paso. Por lo tanto, carvedilol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente manifiesta (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Uso en pacientes de edad avanzada

La edad tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de carvedilol en pacientes hipertensos. Un estudio en pacientes de edad avanzada hipertensos no mostró diferencias entre el perfil de reacciones adversas de este grupo y los pacientes más jóvenes. Otro estudio realizado en pacientes de edad avanzada con enfermedad arterial coronaria no mostró diferencias en las reacciones adversas notificadas frente a las que fueron notificadas por los pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

La información disponible sobre la farmacocinética en sujetos menores de 18 años es limitada.

Pacientes diabéticos

En pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 no se observó efecto del carvedilol sobre la glucosa plasmática (en ayunas o posprandial) y la hemoglobina glucosilada A<sub>1c</sub>, no fue necesario cambiar la dosis de los fármacos antidiabéticos.

En pacientes con diabetes tipo 2, carvedilol no tuvo influencia estadísticamente significativa en la prueba de tolerancia a la glucosa. En pacientes hipertensos no diabéticos con sensibilidad a la insulina alterada (Síndrome X), carvedilol aumentó la sensibilidad a la insulina. Los mismos resultados se observaron en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2.

Insuficiencia cardíaca

En un estudio en 24 pacientes con insuficiencia cardíaca, el aclaramiento de R- y S-carvedilol fue significativamente menor que lo estimado previamente en voluntarios sanos. Estos resultados sugieren que la farmacocinética de R- y S-carvedilol se ve significativamente alterada por la insuficiencia cardíaca.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**CARVEDILOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 12,5 mg**

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Carvedilol no ha demostrado tener potencial mutagénico o carcinogénico.

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

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**

Datos farmacéuticos

**6.1 Lista de excipientes (todas las potencias)**

*Núcleo del comprimido* Lactosa monohidrato **Dioxido de silicio coloidal** ~~Sílice coloidal anhidra~~  
Crospovidona (Tipo A) Crospovidona (Tipo B) Povidona 30  
Sucrosa (sacarosa)  
Estearato de magnesio

*Recubrimiento del comprimido*

Macrogol 400  
Polisorbato 80  
Dióxido de titanio (E 171)  
Hipromelosa

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

2 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters **pack** de PVC/PE/PVDC(**blanco**) /Aluminio:

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Importado por Ethon Pharmaceuticals SpA, (ubicado en Sargento José Bernardo Cuevas N° 021, Rancagua Chile. y/o Av. Ribera Sur N° 076, Bodega 14, Rancagua, Chile)

Fabricado por AUROBINDO PHARMA LIMITED, India.