

CARVEDILOL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carvedilol 6,25 mg Tabletas/Comprimidos

Carvedilol 12,5 mg Tabletas/Comprimidos

Carvedilol 25 mg Tabletas/Comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Carvedilol 6,25 mg

Cada tableta o comprimido contiene:

Carvedilol 6,25 mg

Excipientes c.s.

Carvedilol 12,5 mg

Cada tableta o comprimido contiene:

Carvedilol 12,5 mg

Excipientes c.s.

Carvedilol 25 mg

Cada tableta o comprimido contiene:

Carvedilol 25 mg

Excipientes c.s.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Carvedilol 6,25 mg se presenta como tableta o comprimido circular, biconvexo, de color amarillo, liso por ambas caras. Libre de partículas extrañas.

Carvedilol 12,5 mg se presenta como tableta o comprimido circular, biconvexo, de color rosado, ranurado por una de sus caras y con "W" por la otra. Libre de partículas extrañas.

Carvedilol 25 mg se presenta como tableta o comprimido de color blanco a blanco crema circular, biconvexo, liso por ambas caras, libre de partículas extrañas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Antihipertensivo. En el manejo de la falla cardiaca y en la enfermedad coronaria.

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

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Forma de Administración

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

Hipertensión esencial

Se recomienda una dosis única diaria.

Adultos

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

Ancianos

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

Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica

Adultos

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

Ancianos

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

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática

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

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

Adultos y ancianos

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

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

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

Debe determinarse la dosificación para cada paciente individualmente, pero de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos no hay evidencia de que sea necesario el ajuste de la dosis de Carvedilol en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, se recomienda una monitorización de la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y presión arterial baja (PA

sistólica <100 mm Hg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente.

Pacientes con disfunción hepática

Carvedilol está contraindicado en pacientes con disfunción hepática clínicamente manifiesta.

Ancianos

Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos de Carvedilol y deben vigilarse más cuidadosamente.

Como ocurre con otros beta-bloqueantes y especialmente en pacientes coronarios, la supresión de Carvedilol debe realizarse gradualmente.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Carvedilol en niños menores de 18 años

4.3. Contraindicaciones

Carvedilol no debe administrarse a pacientes con:

- Hipersensibilidad al carvedilol o a cualquiera de los excipientes.
- Deficiencia cardíaca NYHA clase IV, que requiere tratamiento con medicamentos que apoyan la función cardíaca los cuales son usados por vía intravenosa.
- Enfermedad respiratoria crónica con obstrucción de las vías respiratorias aéreas debido a espasmos de los músculos bronquiales.
- Disfunción hepática clínicamente significativa.
- Asma bronquial.
- Perturbaciones de la conducción del corazón entre atrio y ventrículo.
- Pulso en reposo menor a 50 pulsaciones por minuto antes de empezar la terapia.
- Shock inducido por diferencia cardíaca.
- Enfermedades del nódulo sinusal.
- Presión arterial considerablemente baja.
- Hiperacidez de la sangre.
- Angina de Prinzmetal.
- Tumor no tratado de la médula suprarrenal.
- Desórdenes severos de la circulación arterial periférica.
- Tratamiento intravenoso concurrente con verapamilo o diltiazem.
- Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Carvedilol debe emplearse con precaución en pacientes que vayan a someterse a anestesia general y cirugía mayor, o que sean diabéticos, o si la función renal o hepática están alteradas.

Hipotensión y síndrome del iris flácido. Las indicaciones en enfermedad coronaria y en falla cardiaca son de exclusiva prescripción del especialista.

- En pacientes con insuficiencia cardiaca controlada con digitálicos, diuréticos y/o un inhibidor de la ECA, Carvedilol debe emplearse con cautela puesto que tanto los digitálicos como el Carvedilol enlentecen la conducción AV.
- Dado que, hasta el momento, existen pocos datos en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clase IV de la NYHA, en caso de ser necesario tratar a este grupo de pacientes con Carvedilol debería hacerse con especial precaución. Se recomienda seguir las instrucciones indicadas en este apartado.
- En pacientes con insuficiencia ventricular izquierda tras un infarto agudo de miocardio, antes de comenzar el tratamiento con Carvedilol, el paciente debe estar clínicamente estable y debe haber recibido un inhibidor de la ECA como mínimo 48 horas antes, y la dosis de IECA debe ser estable al menos las 24 horas anteriores.
- Debe procederse con precaución al administrar Carvedilol a pacientes con diabetes mellitus, puesto que el medicamento puede enmascarar o atenuar los primeros indicios y síntomas de una hipoglucemia aguda. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes, el uso de Carvedilol puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia cuando se inicia la terapia con Carvedilol o se aumenta la dosis, debiéndose efectuar el correspondiente ajuste de la terapia hipoglucemiante.
- Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con Carvedilol a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y presión arterial baja (PA sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente. En pacientes con ICC con estos factores de riesgo, debe controlarse la función renal mientras se aumenta la dosis de Carvedilol, suspendiéndose la administración del fármaco o reduciendo la dosis si se produce un empeoramiento de la función renal.
- En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, la insuficiencia cardiaca o la retención de líquidos puede empeorar durante el aumento de la dosis de Carvedilol a una posología más elevada. Si se observasen tales síntomas, debería incrementarse la administración de diuréticos y la dosis de Carvedilol no debería ser modificada al alza hasta que no se consiga una estabilización. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de Carvedilol o interrumpir la terapia temporalmente. Tales episodios no excluyen que, posteriormente se consiga ajustar la dosis con éxito.
- Carvedilol solamente debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con componente broncoespástico y que no reciban tratamiento farmacológico oral o por inhalación en caso de que el beneficio potencial supere el riesgo potencial. En pacientes con tendencia al broncoespasmo, se puede producir distress debido al posible aumento en las

resistencias al paso del aire. Durante el comienzo del tratamiento así como en la fase de ajuste posológico de Carvedilol, los pacientes deberían estar sometidos a estrecha vigilancia, debiéndose reducir la dosis de Carvedilol al observar la más leve evidencia de broncoespasmo durante el tratamiento.

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

- El tratamiento con Carvedilol no se debería interrumpir de forma súbita, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la retirada debería realizarse de forma gradual (1 - 2 semanas).
- Carvedilol debería usarse con precaución en pacientes con una vasculopatía periférica dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial.
- En pacientes que padecen trastornos circulatorios periféricos (enfermedad de Raynaud) puede producirse una exacerbación de los síntomas.
- Carvedilol, al igual que otros agentes con propiedades beta-bloqueantes, puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis.
- Debería procederse con cautela en pacientes que van a ser sometidos a cirugía general debido a la sinergia de los efectos inotrópicos negativos e hipotensores entre Carvedilol y los anestésicos.
- Carvedilol puede inducir una bradicardia. Si la frecuencia de las pulsaciones cae por debajo de 55 latidos/min., es necesario reducir la dosis de Carvedilol.
- Carvedilol debe administrarse con precaución a pacientes con un historial de graves reacciones de hipersensibilidad así como a pacientes sometidos a una terapia de desensibilización puesto que los beta-bloqueantes pueden aumentar tanto la sensibilidad frente a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas.
- Los pacientes que presenten un historial de psoriasis asociada a una terapia con betabloqueantes solamente deberían tomar Carvedilol después de sopesar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.
- En pacientes que reciben tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, tipo Verapamilo o Diltiazem, u otros fármacos antiarrítmicos, será necesaria una cuidadosa monitorización del ECG y de la presión arterial.
- Carvedilol debe ser utilizado con precaución en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, hasta que se disponga de una mayor experiencia clínica.
- En pacientes con feocromocitoma, debe comenzarse a administrar un fármaco alfabloqueante antes de utilizar cualquier fármaco betabloqueante. Aunque Carvedilol presenta actividades farmacológicas alfa y betabloqueantes, no hay experiencia sobre su uso en esta enfermedad.

Por tanto, será necesario tener precaución al administrar Carvedilol a pacientes en los que se sospecha la presencia de un feocromocitoma.

- Los fármacos con actividad betabloqueante no selectiva pueden provocar dolor torácico en pacientes con angina vasoespástica de Prinzmetal. No hay experiencia clínica con Carvedilol en estos pacientes, aunque la actividad alfabloqueante de Carvedilol puede prevenir estos síntomas.
- Lentes de contacto:
Las personas que utilicen lentes de contacto deben ser advertidos de que se puede disminuir la secreción lacrimal.

Advertencias sobre 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.

Uso en deportistas

Este medicamento contiene Carvedilol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, Carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (p.e. antagonistas de los receptores α_1) u ocasionen hipotensión como parte de su perfil de efectos adversos.

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

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

Verapamilo, diltiazem amiodarona u otros antiarrítmicos

Al administrar Carvedilol y diltiazem conjuntamente por vía oral, se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (siendo raras las veces en las que estuvo comprometida la hemodinámica). Por lo tanto, y tal como ocurre con otros fármacos que presentan una actividad betabloqueante, es importante someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial al administrarle conjuntamente antagonistas del calcio

tipo verapamilo o diltiazem, o antiarrítmicos de la clase I. Estos fármacos no deberían administrarse conjuntamente por vía intravenosa.

Verapamilo, diltiazem, amiodarona u otros antiarrítmicos en combinación con Carvedilol pueden aumentar el riesgo de alteraciones en la conducción AV.

La amiodarona, en pacientes con insuficiencia cardiaca, disminuye el aclaramiento del S-Carvedilol probablemente por inhibición del CYP2C9. Las concentraciones plasmáticas medias del R-Carvedilol no son alteradas.

Digoxina

El uso combinado de beta-bloqueantes y digoxina puede dar lugar a la prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular (AV)

Clonidina

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

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

Insulina y antidiabéticos orales

Pueden verse potenciados los efectos de la insulina o de los hipoglucemiantes orales. Los signos y los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia).

Por lo tanto se recomienda un control regular de la glucemia.

Inductores e inhibidores del metabolismo hepático

Inhibidores del CYP2D6, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fluoxetina y paroxetina, o los antiarrítmicos quinidina o propafenona, pueden incrementar los niveles de Carvedilol.

La administración de rifampicina provoca disminución de los niveles plasmáticos de Carvedilol; muy probablemente por la inducción de la glicoproteína P, la cual provoca una disminución de la absorción intestinal de Carvedilol y consecuentemente un descenso de su efecto antihipertensivo.

Depresores de Catecolaminas

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

Ciclosporina

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

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

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

Anestésicos

Debido a la sinergia de efectos inotrópicos negativos y efectos hipotensores entre Carvedilol y anestésicos, es necesaria la monitorización de los signos vitales durante la anestesia.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

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

Broncodilatadores β agonistas

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

Alimentos

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

Carvedilol no debe emplearse durante el embarazo.

Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, estudios llevados a cabo en ratas en período de amamantar a sus crías demostraron que Carvedilol y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de Carvedilol.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Efecto adverso
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Bronquitis, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefaleas, mareos, fatiga y astenia que suelen ser leves y se producen principalmente al comienzo del tratamiento.
	Poco frecuente	Parestesias, presíncope, síncope
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Estado de ánimo deprimido, depresión
	Poco frecuente	Trastornos del sueño.
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Insuficiencia cardíaca*
	Frecuente	Bradicardia, , edema, hipervolemia, sobrecarga de fluidos
	Poco frecuente	Bloqueo AV y angina de pecho
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipotensión

	Frecuente	Hipotensión postural, trastornos de la circulación periférica (extremidades frías), exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud, edema periférico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Asma y disnea en pacientes predispuestos, edema pulmonar.
	Rara	Congestión nasal.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Molestias gastrointestinales con síntomas como náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, vómitos.
	Poco frecuente	Estreñimiento
	Rara	Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Reacciones cutáneas (p.e. exantema alérgico, urticaria, dermatitis, prurito, reacciones psoriásicas y tipo liquen plano.), alopecia
	Muy rara	Reacciones cutáneas adversas graves (ej. Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia
	Rara	Trombocitopenia
	Muy rara	Leucopenia
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Transaminasas elevadas
Trastornos oculares	Frecuente	Disminución del lagrimeo, irritación ocular, alteraciones de la visión.
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa o enfermedad renal subyacente, insuficiencia renal aguda, trastornos de la micción.
	Muy rara	Incontinencia urinaria en mujeres, que se resuelven interrumpiendo el tratamiento.
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Reacciones alérgicas.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor en las extremidades
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Impotencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Incremento de peso, hipercolesterolemia, empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente. Debido a las propiedades betabloqueantes, también es posible que se manifieste una diabetes mellitus latente (<1%), que una diabetes manifiesta se agrave

		y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Astenia (fatiga)
	Frecuente	Dolor

*En pacientes con insuficiencia cardiaca, durante la fase de ajuste de dosis, ésta puede empeorar y aparecer retención de fluidos.

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal durante el tratamiento con Carvedilol en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con presión arterial baja, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o enfermedad renal subyacente.

4.9. Sobredosis

Síntomas de sobredosis

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

Tratamiento de una sobredosis

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

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

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

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

Si la vasodilatación periférica domina el perfil de la intoxicación, debería administrarse norfenefrina o noradrenalina, con una monitorización continua del estado circulatorio.

En caso de bradicardia fármaco-resistente debería iniciarse una terapia con marcapasos. En caso de broncoespasmo, deberían administrarse beta-simpaticomiméticos (en forma de aerosol, o si estos fueran ineficaces, también por vía intravenosa) o aminofilina por vía intravenosa.

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

Importante: En caso de sobredosis grave con síntomas de shock, el tratamiento con antidotos debe continuarse durante un período suficientemente largo de tiempo puesto que hay que esperar una prolongada vida media de eliminación y redistribución de Carvedilol desde compartimentos más profundos. La duración del tratamiento con antidotos dependerá de la gravedad de la sobredosis; por tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se estabilice.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Carvedilol produce los siguientes efectos:

En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total, como se observa con agentes beta-bloqueantes puros.

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

En pacientes con una cardiopatía isquémica, Carvedilol ha demostrado tener propiedades antiisquémicas y antianginosas que se mantenían durante el tratamiento crónico. Carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventriculares.

En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardiaca congestiva, Carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinámica y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad absoluta de Carvedilol administrado por vía oral en humanos es del 25%. Los niveles séricos máximos se alcanzan 1 hora después de una dosis oral. Existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones séricas. La ingesta de alimentos no afecta ni a la biodisponibilidad ni a la concentración sérica máxima, si bien se prolonga el tiempo hasta alcanzar las máximas concentraciones séricas.

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

Carvedilol es altamente lipófilo, aproximadamente un 98 - 99% se halla fijado a proteínas plasmáticas.

El volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg y se halla aumentado en pacientes con cirrosis hepática. El efecto de primer paso después de administración oral se eleva a alrededor de un 60-75%; en animales se ha demostrado la circulación enterohepática de la sustancia original. Carvedilol es extensamente metabolizado por el hígado, vía oxidación y conjugación.

El metabolismo oxidativo de Carvedilol es estereoselectivo. El enantiomero R es predominantemente metabolizado a través del CYP2D6 y el CYP1A2, mientras que el enantiomero S es fundamentalmente metabolizado mediante el CYP2C9 y en menor medida por el CYP2D6. Otros isoenzimas de la familia del CYP450 involucradas en el metabolismo del Carvedilol incluyen al CYP3A4, CYP2E1 y CYP2C19. La concentración plasmática máxima del R-Carvedilol es aproximadamente dos veces más alta que la del S-Carvedilol.

El enantiomero R es predominantemente metabolizado mediante hidroxilación.

En metabolizadores lentos del CYP2D6 puede producirse un aumento en la concentración plasmática del Carvedilol, principalmente del enantiómero R, conduciendo a incrementar la actividad α -bloqueante.

La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad beta-bloqueante. Basándose en datos de estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenol es aproximadamente 13 veces más potente que Carvedilol en lo referente al beta-bloqueo. En comparación con Carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora.

En el hombre, sus concentraciones son unas 10 veces más bajas que las de la sustancia original. Adicionalmente, dos de los metabolitos de hidroxycarbazol del Carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, que despliegan una potencia entre 30 y 80 veces mayor que Carvedilol.

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

El promedio de la vida media de eliminación de Carvedilol es de 6 a 10 horas. El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 590 ml/min. La vía biliar es la principal vía de eliminación, excretándose por las heces en forma de metabolitos.

Farmacocinética en grupos especiales

La farmacocinética de Carvedilol se ve afectada por la edad; en comparación con los sujetos jóvenes, los pacientes de edad avanzada presentan unos niveles plasmáticos aproximadamente un 50% más elevados.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carvedilol 6,25 mg: celulosa microcristalina tipo 101, lactosa monohidratada polvo fino, polivinilpirrolidona K29-32, crospovidona, dióxido de silicio, color D&C amarillo No. 10, estearato de magnesio, agua purificada.

Carvedilol 12,5 mg: celulosa microcristalina tipo 101, lactosa hidratada polvo fino, polivinilpirrolidona K29-32, crospovidona, dióxido de silicio, color FD&C amarillo No. 6 laca, estearato de magnesio, agua purificada.

Carvedilol 25 mg: celulosa microcristalina tipo 101, lactosa hidratada polvo fino, polivinilpirrolidona K29-32, crospovidona, dióxido de silicio, estearato de magnesio, agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado

6.3. Periodo de validez

Carvedilol 6,25 mg: 24 meses.

Carvedilol 12,5 mg: 24 meses.

Carvedilol 25 mg: 24 meses.

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Carvedilol 6,25 mg se presenta en caja por 30 tabletas o comprimidos en blíster de PVC-PVDC/Aluminio por 10 o por 30 tabletas/comprimidos cada uno.

Carvedilol 12,5 mg se presenta en caja por 30 tabletas o comprimidos en blíster de PVC-PVDC/Aluminio por 10 o 30 tabletas/comprimidos cada uno.

Carvedilol 25 mg se presenta en caja por 30 tabletas o comprimidos en blíster PVC-PVDC/Aluminio por 10 tabletas/comprimidos cada uno.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Sanofi-Aventis de Colombia S.A., Calle 31 No. 8A – 26, Cali, Colombia

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Colombia, Costa Rica, El Salvador, Honduras, Nicaragua: Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Rep. Dominicana: Sanofi-Aventis de la Rep. Dominicana S.A.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05 de Octubre de 2014.

10. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.