TIRO

280 mm

Espacio para Pharmacode

110mm APROX.

10mm

2102

1 mm

5 mm

300 mm

CARVEDILOL 25mg

Genfar

Comprimidos

1. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada comprimido contiene:
Carvedilol 25mg.
Excipientes c.s.

2. INFORMACION CLINICA
2.1 Indicaciones terapéuticas
Hipertensión esencial:
Carvedilol está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial. Puede utilizarse solo o en combinación con otros fármacos antihipertensivos, especialmente diuréticos del tipo de las tiazidas.
Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica:
Carvedilol es eficaz en diversas enfermedades asociadas con el síndrome de la cardiopatía isquémica: angina crónica estable, isquemia miocárdica silente, angina inestable y disfunción isquémica del ventrículo izquierdo.
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática:
Carvedilol está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC) de moderada a severa, de origen isquémico o no isquémico en pacientes sometidos a tratamiento estándar con diuréticos, inhibidores de la ECA, digoxina y/o vasodilatadores. En los ensayos clínicos efectuados, se ha observado una mejoría de la función ventricular, de la capacidad funcional, una disminución de la mortalidad y de la morbilidad y de la progresión de la enfermedad.

2.2 Dosis y vía de administración
Vía de administración: Oral
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 administrada una o dos veces al día.
Pacientes de edad avanzada:
La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 12,5 mg una vez al día, lo cual ha proporcionado un control satisfactorio en algunos pacientes. Si la respuesta no fuese la adecuada, la dosis puede ser ajustada a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada.
Tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica:
Adultos:
La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días. A continuación, la dosis recomendada es de 25 mg dos veces al día. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse posteriormente a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).
Pacientes de edad avanzada:
La dosis máxima recomendada para pacientes de edad avanzada es de 50 mg administrados en dosis divididas (dos veces al día).
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática:
LA DOSIS DEBE SER DETERMINADA INDIVIDUALMENTE Y EL PACIENTE DEBE SER VIGILADO MUY DE CERCA POR EL MEDICO DURANTE EL PERIODO DE AJUSTE A DOSIS MAS ELEVADAS .
Antes de iniciar el tratamiento con carvedilol, la posología de digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA (en caso de que se haya recurrido a ellos) debe estabilizarse previamente.
Adultos y pacientes de edad avanzada:
El tratamiento debe comenzarse con dosis bajas y se aumentará de forma escalonada. La dosis recomendada para iniciar la terapia es de 3,125 mg dos veces al día durante 2 semanas. Si esta dosis es bien tolerada, puede aumentarse, en intervalos no inferiores a dos semanas, dando inicialmente 6,25 mg dos veces al día, siguiendo con 12,5 mg dos veces al día para alcanzar posteriormente una dosis de 25 mg dos veces al día. La dosis debe aumentarse hasta el máximo nivel tolerado por el paciente.
En pacientes con un peso corporal inferior a 85 kg, la dosis máxima recomendada es de 25 mg dos veces al día, siendo de 50 mg dos veces al día en pacientes con un peso corporal mayor de 85 kg.
Antes de cada aumento de dosis, el médico debería examinar al paciente, evaluando la aparición de síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca o de la vasodilatación. Un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardiaca o la existencia de una retención de líquidos deberían ser tratados con mayores dosis de diuréticos, aunque ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir temporalmente su tratamiento. (ver sección 2.4).
Si el tratamiento con carvedilol fuera interrumpido durante más de una semana, la terapia debería reiniciarse con 3,125 mg dos veces al día, aumentando la dosis según las pautas posológicas arriba 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.
Insuficiencia renal:
Debe determinarse la dosificación para cada paciente individualmente, pero de acuerdo con los parámetros farmacocinéticos disponibles y los ensayos clínicos publicados, no hay evidencia de que sea necesario el ajuste de la dosis de carvedilol en pacientes con insuficiencia renal (Ver sección 3.2). No obstante, se recomienda una monitorización de la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y presión arterial baja (PA sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o insuficiencia renal subyacente (ver sección 2.4).
Disfunción hepática:
Carvedilol está contraindicado en pacientes con disfunción hepática clínicamente manifiesta. (Ver sección 2.3 y 3.2).

Pacientes de edad avanzada:
Los pacientes de edad avanzada son 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 (ver sección 2.4).
Niños y adolescentes (menores de 18 años):
No se ha establecido la seguridad y eficacia de carvedilol en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 3.2).
Forma de administración
Los comprimidos se ingieren con una cantidad suficiente de líquido. No es necesario tomar la dosis con las comidas, aunque en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, carvedilol debe tomarse con los alimentos para reducir la velocidad de absorción y la incidencia de efectos ortostáticos.
El tratamiento con carvedilol es un tratamiento a largo plazo. Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, el tratamiento con carvedilol no se debe interrumpir bruscamente, especialmente en pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. En estos pacientes la retirada debería realizarse de forma gradual (1 - 2 semanas).
-Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

2.3 Contraindicaciones
Carvedilol no debe administrarse a pacientes con:
• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.
• Insuficiencia cardiaca descompensada de la clase IV según la New York Heart Association (NYHA) que precise uso de inotrópicos intravenosos.
• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico en pacientes que estén recibiendo tratamiento oral o inhalado (ver sección 2.4).
• Disfunción hepática clínicamente manifiesta.
Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol no debe administrarse a pacientes con:
• Asma bronquial.
• Bloqueo auriculoventricular (A-V) de segundo y tercer grado (a menos que se haya implantado un marcapasos permanente).
• Bradicardia grave (< 50 latidos por minuto).
• Shock cardiogénico.
• Enfermedad sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular).
• Hipotensión grave (presión sistólica < 85 mmHg).

2.4 Advertencias y precauciones
Insuficiencia cardiaca congestiva crónica
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 observan tales síntomas, debería incrementarse la administración de diuréticos y la dosis de carvedilol no debería aumentarse hasta que no se consiga una estabilización. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir el tratamiento temporalmente. Tales episodios no excluyen que, posteriormente se consiga ajustar la dosis con éxito. En pacientes con insuficiencia cardiaca controlada con digitálicos, diuréticos y/o un inhibidor de la ECA, carvedilol debe empelarse con cautela puesto que tanto los digitálicos como el carvedilol enlenteecen la conducción AV. (ver sección 2.5)
Dado que, hasta el momento, existen pocos datos en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clase IV de la NYHA, en caso de ser necesario tratar a este grupo de pacientes con carvedilol debería hacerse con especial precaución. Se recomienda seguir las instrucciones indicadas en este apartado.
Función renal en insuficiencia cardiaca congestiva
Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con carvedilol en 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 insuficiencia cardiaca congestiva 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.
Insuficiencia ventricular izquierda tras infarto de miocardio agudo
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.
Bradicardia
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.
Angina vasoespástica Prinzmetal
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. Es preciso tener precaución al administrar carvedilol a pacientes con sospecha de angina vasoespástica de Prinzmetal.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
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.
Diabetes
Debe procederse con precaución al administrar carvedilol a pacientes con diabetes mellitus, puesto que el medicamento puede ir asociado a un empeoramiento del control de la glucosa en sangre o puede enmascarar o atenuar los primeros indicios y síntomas de una hipoglucemia aguda. Por lo tanto, en los pacientes diabéticos es necesario hacer un seguimiento regular de la glucemia cuando se inicia la terapia con carvedilol o seaumenta la dosis, debiéndose efectuar el correspondiente ajuste de la terapia hipoglucemiante. (Ver sección 2.5).

Los beta-bloqueantes pueden incrementar la resistencia a la insulina y enmascarar los síntomas de una hipoglucemia. Sin embargo, numerosos estudios han establecido que la acción vasodilatadora de los beta-bloqueantes, como el carvedilol, se asocia con efectos beneficiosos en el perfil lipídico y glucémico.
Carvedilol ha demostrado unas modestas propiedades insulino-sensibilizantes y puede aliviar algunas manifestaciones del síndrome metabólico.
Vasculopatía periférica y fenómeno de Raynaud
Carvedilol debería usarse con precaución en pacientes con una vasculopatía periférica (ej. Enfermedad de Raynaud) dado que su efecto beta-bloqueante podría precipitar o agravar los síntomas de una insuficiencia arterial.
Tirotoxicosis
Carvedilol, al igual que otros agentes con propiedades beta-bloqueantes, puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis.
Feocromocitoma
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.
Rifampicina: En un estudio en 12 voluntarios sanos, la exposición a carvedilol disminuyó alrededor de un 60% durante la administración concomitante con rifampicina y consecuentemente se observó un descenso del efecto de carvedilol en la presión sanguínea sistólica. Se desconoce el mecanismo de interacción pero puede ser debido a la inducción por la rifampicina de la glicoproteína P intestinal. Se recomienda un estrecho seguimiento de la actividad beta-bloqueante en los pacientes que reciben una administración concomitante de carvedilol y rifampicina.
Interacciones farmacodinámicas
Insulina y antidiabéticos orales: Pueden verse potenciados los efectos de la insulina o de los hipoglucemiantes orales. Los signos y los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Por lo tanto se recomienda un control regular de la glucemia. (ver sección 2.4)
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.
Digoxina: El uso combinado de beta-bloqueantes y digoxina puede dar lugar a la prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular (A/V).
Bloqueantes de canales de calcio no dihidropiridínicos: amiodarona u otros antiarrítmicos: En combinación con carvedilol, se puede aminorar la secreción lacrimal.
Síndrome de retirada
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).
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.

2.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.
Efectos de carvedilol en la farmacocinética de otros medicamentos
Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (p.e. antagonistas de los receptores alfa1) o 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.
Digoxina:
En algunos estudios se ha demostrado un aumento en la exposición de digoxina de hasta el 20% en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia cardiaca. Se ha observado un efecto significativamente más prolongado en pacientes masculinos que en pacientes femeninas. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento de los niveles de digoxina cuando se inicia, se modifica la dosis o se interrumpe el tratamiento con carvedilol (ver sección 2.4). Carvedilol no tiene efecto en la eliminación intravenosa de digoxina.
Ciclosporina:
En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral experimentaron un incremento de la concentración plasmática de ciclosporina tras la iniciación del tratamiento con carvedilol. Parece ser que el carvedilol incrementa la exposición de ciclosporina oral en un 10-20%. Para intentar mantener la concentración plasmática de ciclosporina dentro de los niveles terapéuticos, fue necesario reducir un 10-20% la dosis de ciclosporina en estos pacientes. Se desconoce el mecanismo de interacción pero la inhibición de la glicoproteína P intestinal por el carvedilol puede estar involucrada. 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.
Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de carvedilol
Inhibidores e inductores del CYP2D6 y el CYP2C9 pueden modificar estereoselectivamente el metabolismo sistémico y/o pre sistémico del carvedilol, provocando un incremento o disminución de las concentraciones plasmáticas del R y S-carvedilol (ver sección 3.2)
Verapamilo, diltiazem amiodarona u otros antiarrítmicos:
Un estudio *in vitro* con microsomas hepáticos humanos ha demostrado que la amiodarona y desetilamiodarona inhiberon la oxidación de R y S-carvedilol. La concentración mínima de R y S-carvedilol aumentó significativamente 2,2 veces en pacientes con insuficiencia cardiaca que recibieron carvedilol y amiodarona concomitantemente en comparación con pacientes que recibieron carvedilol en monoterapia. El efecto en S-carvedilol se atribuyó a la desetilamiodarona, un metabolito de la amiodarona, que es un fuerte inhibidor del CYP2C9. Se aconseja un seguimiento de la actividad beta-bloqueante en pacientes tratados con la combinación de carvedilol y amiodarona.
Fluoxetina y paroxetina: Inhibidores del CYP2D6, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fluoxetina y paroxetina, y los antiarrítmicos quinidina o propafenona, pueden incrementar los niveles de carvedilol. En un estudio aleatorizado, cruzado, en 10 pacientes con insuficiencia cardiaca, la administración concomitante de fluoxetina inhibió estereoselectivamente el metabolismo del carvedilol, resultando en un incremento del 77% de media en el AUC del R(+)-carvedilol, y un incremento no estadísticamente significativo del 35% de media en el AUC del S(-)-carvedilol en comparación con el grupo placebo. Este aumento no provocó un aumento de los efectos adversos, presión sanguínea o ritmo cardiaco. Se ha estudiado el efecto de una dosis única de paroxetina (un potente inhibidor de CYP2D6) en la farmacocinética de carvedilol en 12 voluntarios sanos tras una administración oral única. A pesar del incremento significativo en la exposición a R y S-carvedilol, no se observaron efectos clínicos en estos voluntarios sanos.
Rifampicina: En un estudio en 12 voluntarios sanos, la exposición a carvedilol disminuyó alrededor de un 60% durante la administración concomitante con rifampicina y consecuentemente se observó un descenso del efecto de carvedilol en la presión sanguínea sistólica. Se desconoce el mecanismo de interacción pero puede ser debido a la inducción por la rifampicina de la glicoproteína P intestinal. Se recomienda un estrecho seguimiento de la actividad beta-bloqueante en los pacientes que reciben una administración concomitante de carvedilol y rifampicina.
Interacciones farmacodinámicas
Insulina y antidiabéticos orales: Pueden verse potenciados los efectos de la insulina o de los hipoglucemiantes orales. Los signos y los síntomas de una hipoglucemia pueden estar enmascarados o atenuados (especialmente la taquicardia). Por lo tanto se recomienda un control regular de la glucemia. (ver sección 2.4)
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.
Digoxina: El uso combinado de beta-bloqueantes y digoxina puede dar lugar a la prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular (A/V).
Bloqueantes de canales de calcio no dihidropiridínicos: amiodarona u otros antiarrítmicos: En combinación con carvedilol, se puede aminorar la secreción lacrimal.
Síndrome de retirada
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).
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.

2.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.
Efectos de carvedilol en la farmacocinética de otros medicamentos
Al igual que ocurre con otros agentes con actividad beta-bloqueante, carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos administrados concomitantemente que tengan una acción antihipertensiva (p.e. antagonistas de los receptores alfa1) o 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.
Digoxina:
En algunos estudios se ha demostrado un aumento en la exposición de digoxina de hasta el 20% en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia cardiaca. Se ha observado un efecto significativamente más prolongado en pacientes masculinos que en pacientes femeninas. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento de los niveles de digoxina cuando se inicia, se modifica la dosis o se interrumpe el tratamiento con carvedilol (ver sección 2.4). Carvedilol no tiene efecto en la eliminación intravenosa de digoxina.
Ciclosporina:
En dos estudios de trasplante de riñón y corazón, los pacientes que recibieron ciclosporina vía oral experimentaron un incremento de la concentración plasmática de ciclosporina tras la iniciación del tratamiento con carvedilol. Parece ser que el carvedilol incrementa la exposición de ciclosporina oral en un 10-20%. Para intentar mantener la concentración plasmática de ciclosporina dentro de los niveles terapéuticos, fue necesario reducir un 10-20% la dosis de ciclosporina en estos pacientes. Se desconoce el mecanismo de interacción pero la inhibición de la glicoproteína P intestinal por el carvedilol puede estar involucrada. 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.
Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de carvedilol
Inhibidores e inductores del CYP2D6 y el CYP2C9 pueden modificar estereoselectivamente el metabolismo sistémico y/o pre sistémico del carvedilol, provocando un incremento o disminución de las concentraciones plasmáticas del R y S-carvedilol (ver sección 3.2)
Verapamilo, diltiazem amiodarona u otros antiarrítmicos:
Un estudio *in vitro* con microsomas hepáticos humanos ha demostrado que la amiodarona y desetilamiodarona inhiberon la oxidación de R y

RETIRO

280 mm

Lineas no imprimibles

2.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria
No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos para conducir y utilizar máquinas.
Diferentes reacciones individuales (p.ej., mareos, cansancio) 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.

2.8 Reacciones adversas
La frecuencia de las reacciones adversas se describe utilizando la convención MeDRA:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
A continuación, en la Tabla 1, se relacionan los efectos adversos observados con carvedilol en ensayos clínicos pivotales en las distintas indicaciones. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas de medicamentos en ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Frecuente
	Trombocitopenia	Rara
	Leucopenia	Muy rara
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca	Muy frecuente
	Bradicardia	Frecuente
	Hipervolemia	Frecuente
	Sobrecarga de fluidos	Frecuente
	Bloqueo auriculoventricular	Poco frecuente
	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos oculares	Alteraciones de la visión	Frecuente
	Disminución de lagrimeo (ojo seco)	Frecuente
	Irritación ocular	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (fatiga)	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamiltransferasa (GGT)	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (reacciones alérgicas)	Muy rara
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Frecuente
	Bronquitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Incremento de peso	Frecuente
	Hipercolesterolemia	Frecuente
	Empeoramiento del control de la glucosa en sangre (hiperglucemia, hipoglucemia) en pacientes con diabetes pre-existente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefaleas	Muy frecuente
	Síncope, presíncope	Frecuente
	Parestesia	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión, estado de ánimo deprimido	Frecuente
	Trastornos del sueño	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal y anomalías de la función renal en pacientes con enfermedad vascular difusa enfermedad renal subyacente	Frecuente
	Trastornos de la micción	Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente
	Edema pulmonar	Frecuente
	Asma en pacientes predispuestos	Frecuente
	Congestión nasal	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas (p.e. exantema alérgico, dermatitis, urticaria, prurito, reacciones psoriásicas y lesiones cutáneas tipo liquen plano),	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Muy frecuente
	Hipotensión postural	Frecuente
	Trastornos de la circulación periférica (extremidades frías, enfermedad vascular periférica, exacerbación de los síntomas en pacientes con claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud)	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
La frecuencia de las reacciones adversas no es dosis dependiente, a excepción de mareos, alteraciones en la visión y bradicardia. Mareos, síncope, dolor de cabeza y astenia normalmente son leves y es más probable que ocurran al principio del tratamiento.
En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, durante el ajuste de dosis de carvedilol puede ocurrir un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y de la retención de líquidos (ver sección 2.4).
La insuficiencia cardiaca fue una reacción adversa notificada muy frecuentemente tanto en los pacientes tratados con placebo (14,5%) como en los pacientes tratados con carvedilol (15,4%), en pacientes con disfunción ventricular izquierda seguida de infarto agudo de miocardio. Se ha observado un efecto dosis-dependiente 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 (ver sección 2.4).
Experiencia post-comercialización
Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-comercialización de carvedilol. Debido a que estas reacciones se han notificado a partir de una población de tamaño no conocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de manera fiable y/o establecer una relación causal a la exposición al fármaco.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Debido a las propiedades betabloqueantes, también es posible que se manifieste una diabetes mellitus latente (<1%), que se agrave una diabetes existente y que se inhiba la contrarregulación de la glucosa en sangre.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Alopecia
Reacciones cutáneas adversas graves (ej. necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson) (ver sección 2.4).
Trastornos renales y urinarios
Se han notificado casos aislados de incontinencia urinaria en mujeres, que se resuelven interrumpiendo 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.
-Comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa que no se encuentre descrita en este inserto.

2.9 Sobredosis y tratamiento
Síntomas de sobredosis: En caso de una sobredosis puden producirse hipotensión grave, bradicardia, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico y paro cardiaco. También pueden surgir problemas respiratorios, bronceospasmos, vómitos, alteraciones de la conciencia y convulsiones generalizadas.
Tratamiento de una sobredosis: Se debe monitorizar a los pacientes en relación a los signos y síntomas arriba descritos y actuar de acuerdo al juicio de los médicos y a las prácticas estándar para pacientes con sobredosis de beta-bloqueantes (p.ej. atropina, estimulación transvenosa, glucagón, inhibidores de fosfodiesterasa, como amrinona o milrinona, beta-simpaticomiméticos).
Importante: En caso de sobredosis grave con síntomas de shock, el tratamiento con antidotos debe continuarse durante un periodo 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 antídotos dependerá de la gravedad de la sobredosis; por tanto, se continuarán las medidas de apoyo hasta que el paciente se estabilice.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
3.1 Propiedades Farmacodinámicas
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 adrenoceptores 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 S(-) 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
Estudios clínicos han demostrado que el equilibrio entre la vasodilatación y el beta-bloqueo que proporciona carvedilol produce los siguientes efectos:
Hipertensión
Algunas limitaciones de los beta-bloqueantes tradicionales no parecen ser compartidas con algunos beta-bloqueantes vasodilatadores, como carvedilol. En pacientes hipertensos, la disminución de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica total, como se observa con agentes beta-bloqueantes puros. La frecuencia cardiaca está ligeramente disminuida. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionalismo renal se mantienen. El flujo sanguíneo periférico se mantiene, razón por la cual es raro ver extremidades frías (que se observan frecuentemente con fármacos que poseen una actividad beta-bloqueante).
Cardiopatía isquémica
En pacientes con una cardiopatía isquémica, carvedilol ha demostrado tener propiedades anti-isquémicas y antianginosas que se mantenían durante el tratamiento crónico. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventriculares.
Insuficiencia cardiaca congestiva
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.
Carvedilol no tiene efectos adversos sobre el perfil lipídico. Se mantiene una relación normal entre lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad (HDL/LDL).
En un ensayo de mortalidad multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, (Copernicus), 2289 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva estable sintomática grave, de origen isquémico o no isquémico, se randomizaron para recibir tratamiento estándar más carvedilol (1156 pacientes) o tratamiento estándar más placebo (1133 pacientes).
Los pacientes presentaban una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección media, inferior al 25%.
La mortalidad de cualquier causa se redujo en un 35%, desde un 19.7% en el grupo placebo a un 12.8% en el grupo de carvedilol (riesgo proporcional COX; P= 0,00013).
El beneficio sobre la mortalidad de carvedilol fue consistente en todas las subpoblaciones investigadas. La muerte súbita se redujo en un 41% en el grupo de carvedilol (4,2% versus 7,8%). Los objetivos secundarios combinados de mortalidad u hospitalizaciones por fallo cardiaco, mortalidad u hospitalizaciones de origen cardiovascular y mortalidad u hospitalizaciones de cualquier causa significativamente inferiores en el grupo de carvedilol que en el grupo placebo (31%, 27% y reducciones del 24% respectivamente, todas p<0,00004)
La incidencia de acontecimientos adversos graves durante el estudio fue inferior en el grupo de carvedilol (39 % versus 45,4%). Durante el inicio del tratamiento, la incidencia de empeoramiento del fallo cardiaco fue similar en ambos grupos. La incidencia de empeoramiento grave del fallo cardiaco durante el estudio fue inferior en el grupo de carvedilol (14,5% versus al 21,1%)
Insuficiencia renal
Algunos estudios abiertos han demostrado que carvedilol es un agente eficaz en pacientes con hipertensión renal, así como en pacientes con fallo renal crónico, aquellos en hemodiálisis o tras un trasplante renal. Carvedilol produjo una reducción gradual en la presión sanguínea tanto los días de diálisis como los días de no diálisis.