

ficha técnica de CARVEDILOL RATIO 6,25, 12,5 y 25 mg comprimidos

denominación DEL MEDICAMENTO

CARVEDILOL RATIO 6,25 mg comprimidos
CARVEDILOL RATIO 12,5 mg comprimidos
CARVEDILOL RATIO 25 mg comprimidos

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CARVEDILOL RATIO 6,25 mg comprimidos: cada comprimido contiene 6,25 mg de carvedilol.
CARVEDILOL RATIO 12,5 mg comprimidos: cada comprimido contiene 12,5 mg de carvedilol.
CARVEDILOL RATIO 25 mg comprimidos: cada comprimido contiene 25 mg de carvedilol.

Para excipientes, ver *apartado 6.1.*

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Aspecto:

- CARVEDILOL RATIO 6,25 mg comprimidos: Ovais, ligeramente biconvexos, blancos, con la marca S2 en un lado y ranurado el otro.
- CARVEDILOL RATIO 12,5 mg comprimidos: Ovais, ligeramente biconvexos, blancos, con la marca S3 en un lado y ranurado el otro.
- CARVEDILOL RATIO 25 mg comprimidos: Redondos, ligeramente biconvexos, blancos, con bordes biselados y ranurados en una cara.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial
Angina de pecho crónica estable.
Tratamiento concomitante de la insuficiencia cardiaca crónica estable de moderada a grave

Posología y forma de administración

Hipertensión esencial

Para el tratamiento de la hipertensión carvedilol puede utilizarse solo o en combinación con otros fármacos antihipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos. Se recomienda un régimen posológico de una dosis única diaria, siendo la dosis única máxima recomendada de 25 mg y la dosis máxima diaria recomendada de 50 mg.

Adultos

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

Ancianos

La dosis inicial recomendada en hipertensión es de 12,5mg una vez al día, que también puede ser suficiente para continuar el tratamiento. Si la respuesta no fuese la adecuada, la dosis puede aumentarse gradualmente a intervalos de al menos dos semanas.

Angina de pecho crónica estable

Se recomienda un régimen posológico de dos dosis diarias.

Adultos

La dosis inicial es de 12,5 mg dos veces al día durante los dos primeros días. Después se continuará el tratamiento con una dosis de 25 mg dos veces al día. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse posteriormente de forma gradual a intervalos de al menos dos semanas, hasta alcanzar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg dividida en dos tomas (dos veces al día).

Ancianos

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg dos veces al día durante dos días.

Después, se continuará el tratamiento con una dosis de 25 mg dos veces al día, que es la máxima dosis diaria recomendada.

Insuficiencia cardiaca

Carvedilol se administra para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca moderada o grave junto con una terapia clásica con diuréticos, inhibidores de la ECA, digitálicos y/o vasodilatadores. El paciente debe estar clínicamente estable (sin alteración en el grupo NYHA, sin hospitalización a causa de fallo cardíaco) y la terapia clásica debe ser establecida al menos cuatro semanas antes del tratamiento. Adicionalmente el paciente debe tener una fracción de eyección ventricular izquierda reducida y la frecuencia cardiaca debe ser >50 ppm y la presión sistólica >85 mm Hg (ver 4.3 "Contraindicaciones")

La dosis inicial es de 3,125 mg dos veces al día durante 2 semanas. Si la dosis es tolerada, ésta puede aumentarse lentamente, en intervalos no inferiores a dos semanas, hasta 6,25 mg dos veces al día, siguiendo hasta 12,5 mg dos veces al día para alcanzar finalmente la dosis de 25 mg dos veces al día. La dosis debe aumentarse hasta el máximo nivel tolerado por el paciente.

Si la insuficiencia cardiaca no es grave, la dosis máxima recomendada es de 25 mg dos veces al día en pacientes con un peso corporal inferior a 85 Kg, y de 50 mg dos veces al día en pacientes con un peso corporal mayor de 85 Kg. Para un incremento de dosis hasta 50 mg dos veces al día, debe llevarse a cabo bajo una estrecha supervisión médica del paciente.

Un empeoramiento transitorio de los síntomas de la insuficiencia cardiaca puede ocurrir al inicio del tratamiento o debido a un incremento de la dosis, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave y/o con altas dosis de diurético. Normalmente, esto no requiere la interrupción del tratamiento, pero no debe aumentarse la dosis. El paciente debe ser monitorizado por un médico/cardiólogo durante dos horas tras el comienzo del tratamiento o durante el incremento de dosis. Antes de cada aumento de dosis, se deberá examinar al paciente, evaluando la aparición de síntomas de agravamiento de la insuficiencia cardiaca o de una excesiva vasodilatación (ej. función renal, peso corporal, presión sanguínea, frecuencia cardiaca y ritmo cardíaco). El agravamiento de la insuficiencia cardiaca o la retención de líquidos se tratan aumentando la dosis de diurético sin aumentar la de carvedilol hasta que el paciente esté estable. Si surge bradicardia o en caso de prolongación de la conducción AV, el nivel de digoxina debe ser controlado. Ocasionalmente puede ser necesario reducir la dosis de carvedilol o interrumpir temporalmente la terapia. Tales episodios no excluyen que, posteriormente se consiga ajustar la dosis con éxito.

La función renal, los trombocitos y la glucosa (en casos de NIDDM y/o IDDM) deben ser monitorizados regularmente durante la titulación de la dosis. Sin embargo, tras la titulación de las mismas, se puede reducir la frecuencia de monitorización.

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

Insuficiencia Renal

La dosis debe ser determinada individualmente, pero según los parámetros farmacocinéticos no hay evidencia que indique la necesidad de un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal.

Disfunción hepática moderada

Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Niños y adolescentes (<18 años)

No hay datos suficientes respecto a la eficacia y seguridad de carvedilol.

Ancianos

Los ancianos son más susceptibles a los efectos de carvedilol y deben ser controlados más cuidadosamente.

Como con otros betabloqueantes y especialmente en cardiopatías, la retirada de carvedilol debe realizarse paulatinamente (ver 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Forma de administración

Los comprimidos deben ingerirse con una cantidad suficiente de líquido. No es necesario tomar los comprimidos con las comidas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardiaca, carvedilol debe tomarse con los alimentos para reducir la velocidad de absorción y el riesgo de hipotensión ortostática.

Contraindicaciones

- Insuficiencia cardiaca de la clase IV según la New York Heart Association (NYHA) que precise el tratamiento con inotrópicos intravenosos.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con obstrucción bronquial (ver 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo")
- Disfunción hepática clínicamente manifiesta
- Asma bronquial
- Bloqueo A-V de segundo o tercer grado
- Bradicardia grave (< 50 latidos por minuto)
- Enfermedad sinusal (incluido el bloqueo del nódulo sino-auricular)
- Shock cardiogénico
- Hipotensión grave (presión sistólica < 85 mm Hg)
- Angina de Prinzmetal
- Feocromocitoma no tratado
- Hipersensibilidad a carvedilol o a cualquiera de los excipientes
- Acidosis metabólica
- Graves anomalías de la circulación arterial periférica
- Tratamiento concomitante intravenoso con verapamilo o diltiazem (ver 4.5 "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción")

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias en pacientes con insuficiencia cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca, se debe administrar carvedilol, principalmente junto con diuréticos, inhibidores de la ECA, digitálicos y/o vasodilatadores. El tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica en el hospital. La terapia solamente deberá iniciarse, si el paciente continua estable después de al menos 4 semanas de terapia convencional básica. Los pacientes con insuficiencia cardiaca grave, depleción de sal y volumen, ancianos o pacientes con baja presión arterial deben ser monitorizados durante aproximadamente dos horas tras la primera dosis o tras el incremento de esta frente a una posible hipotensión. La hipotensión debida a una excesiva vasodilatación, se trata inicialmente reduciendo la dosis del diurético. Si los síntomas persisten, puede reducirse la dosis de cualquier inhibidor de la ECA. Al inicio del tratamiento o durante la titulación de carvedilol puede producirse un agravamiento de la insuficiencia cardiaca o retención de líquidos. En estos casos debe aumentarse la dosis de diuréticos. Sin embargo, a veces será necesario reducir o interrumpir la dosis de carvedilol. Hasta que los síntomas debido a un agravamiento de la insuficiencia cardiaca o a una vasodilatación estén bajo control, no deberá aumentarse de nuevo la dosis de carvedilol.

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en el tratamiento con carvedilol en pacientes con insuficiencia cardiaca y presión arterial baja (presión sistólica <100 mm Hg), cardiopatía isquémica y aterosclerosis generalizada y/o insuficiencia renal subyacente.

En pacientes con insuficiencia cardiaca y con estos factores de riesgo, deberá monitorizarse la función renal mientras se ajusta la dosis de carvedilol. Si se produce un empeoramiento significativo de la función renal, deberá reducirse la dosis o interrumpirse la terapia.

En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica tratados con digitálicos, la administración de carvedilol debe realizarse con precaución, puesto que tanto digitálicos como carvedilol enlentecen la conducción AV (ver 4.5 "*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*")

Otras advertencias respecto a carvedilol y los betabloqueantes en general.

Carvedilol solamente debería administrarse a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con tendencia a broncoespasmo y que no reciban tratamiento farmacológico oral o por inhalación, en caso que el beneficio supere el riesgo potencial. Al inicio del tratamiento deberá monitorizarse periódicamente a los pacientes y en caso de broncoespasmo deberá controlarse y ajustarse la dosis de carvedilol.

Carvedilol puede enmascarar los síntomas y primeros indicios de una hipoglucemia aguda. En pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca congestiva, ocasionalmente, el uso de carvedilol puede dificultar el control de la glucosa en sangre. Por lo tanto, se requiere en los pacientes diabéticos tratados con carvedilol, el seguimiento regular de la glucemia especialmente durante la titulación y el ajuste de la terapia hipoglucemiante (ver 4.5 "*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*"). Los niveles de glucosa deben monitorizarse regularmente después de un largo periodo de ayuno.

Carvedilol puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis.

Carvedilol puede inducir bradicardia. Si el pulso cae por debajo de 55 latidos/min, y aparecen síntomas asociados a bradicardia, deberá reducirse la dosis de carvedilol.

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con bloqueantes de los canales de calcio, tipo verapamilo o diltiazem u otros fármacos antiarrítmicos, específicamente amiodarona, será necesario monitorizar cuidadosamente la presión arterial y el ECG. Se debe evitar la administración concomitante por vía intravenosa (ver 4.5 "*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*").

Debe procederse con precaución al administrar carvedilol con cimetidina por posible incremento de los efectos de carvedilol (ver 4.5 *"Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

Se debe informar a las personas que usan lentes de contacto que puede producirse reducción de la secreción lagrimal.

Carvedilol debe administrarse con precaución en pacientes con un historial de reacciones graves de hipersensibilidad así como en pacientes sometidos a terapia de desensibilización puesto que los β -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 β -bloqueantes han de tener cuidado ya que pueden agravarse las reacciones cutáneas.

Carvedilol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades vasculares periféricas, puesto que los β -bloqueantes pueden agravar los síntomas de la enfermedad. Esto puede aplicarse también en pacientes con Síndrome de Raynaud ya que puede producirse exacerbación o empeoramiento de los síntomas.

Los pacientes metabolizadores lentos de debrisoquina, deben ser monitorizados durante el inicio de la terapia (ver 5.2 *"Propiedades farmacocinéticas"*).

Hasta que no se disponga de más información, carvedilol debe emplearse con precaución en pacientes con hipertensión lábil o secundaria, ortostasis, enfermedad inflamatoria cardíaca aguda, obstrucción hemodinámicamente relevante de las válvulas cardíacas o del sistema cardiovascular, arteriopatía periférica en estado terminal, o terapia concomitante con antagonistas α_1 o agonistas α_2 .

En pacientes con feocromocitoma, se deberá comenzar con un tratamiento con alfa-bloqueantes antes de comenzar la terapia con beta-bloqueantes. Aunque carvedilol ejerce un bloqueo alfa y beta, no existe suficiente experiencia en este campo, por lo que se recomendará precaución en estos pacientes.

Debido a su efecto dromotrópico negativo, carvedilol debe ser administrado con precaución en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Los beta-bloqueantes reducen el riesgo de arritmias en anestesia, sin embargo al mismo tiempo pueden aumentar el riesgo de hipotensión. Deberá procederse con cautela con el uso de ciertos anestésicos. Estudios recientes manifiestan el beneficio de los β -bloqueantes en la prevención de la morbilidad cardíaca perioperatoria y una reducción en la incidencia de las complicaciones cardiovasculares.

Como con otros betabloqueantes, no debe interrumpirse de forma brusca el tratamiento con carvedilol. Esto afecta especialmente a pacientes que padecen una cardiopatía isquémica. La retirada de carvedilol debe realizarse de forma gradual en 2 semanas, por ejemplo reduciendo la dosis diaria a la mitad cada tres días. Si fuese necesario, al mismo tiempo se debe iniciar una terapia supletoria para prevenir una posible exacerbación de la angina de pecho.

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiarrítmicos

Se han observado casos aislados de alteraciones en la conducción (siendo raras las veces en las que estuvo comprometida la hemodinámica) al administrar carvedilol y diltiazem, verapamilo y/o amiodarona conjuntamente por vía oral. Como ocurre con otros β -bloqueantes, al administrar conjuntamente antagonistas del calcio del tipo verapamilo o diltiazem, se deberá someter al paciente a una cuidadosa monitorización del electrocardiograma y de la presión arterial debido al riesgo de alteraciones en la conducción AV o insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico). Se recomienda una cuidadosa monitorización en aquellos casos de co-administración de carvedilol y terapia con amiodarona (oral) o antiarrítmicos de clase I. En pacientes tratados con amiodarona se ha informado de bradicardia, fallo cardíaco y fibrilación ventricular, de rápida aparición, tras el inicio del tratamiento con β -bloqueantes. Existe riesgo de fallo cardíaco en la terapia intravenosa concomitante con antiarrítmicos de clase Ia o Ic.

El tratamiento concomitante con reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e IMAO (excepto IMAO-B) puede producir una reducción adicional de la frecuencia cardíaca. Se recomienda la monitorización de los signos vitales.

Dihidropiridinas

La administración de dihidropiridinas y carvedilol debe realizarse bajo estrecha supervisión ya que se han notificado casos de fallo cardíaco e hipotensión grave.

Nitratos

Incrementa los efectos hipotensores.

Cardioglucósidos

Después de la administración concomitante de carvedilol y digoxina en pacientes hipertensos, las concentraciones en estado estacionario de digoxina se incrementan en un 16% y en un 13% aproximadamente las de digitoxina. Se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de digoxina al iniciar, ajustar o interrumpir la terapia con carvedilol.

Otros medicamentos antihipertensivos

Carvedilol puede potenciar el efecto de otros fármacos antihipertensivos administrados concomitantemente (por ejemplo antagonistas de los receptores α_1) y fármacos con efectos adversos antihipertensivos como son barbitúricos, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores y alcohol.

Ciclosporina

Los niveles plasmáticos de ciclosporina aumentan con la coadministración de carvedilol. Se recomienda la monitorización cuidadosa de los niveles de ciclosporina.

Antidiabéticos incluyendo insulina

Pueden verse potenciados los efectos hipoglucemiantes de la insulina o de los antidiabéticos orales. Pueden verse enmascarados los síntomas de una hipoglucemia. En pacientes diabéticos es necesaria la monitorización regular de los niveles de glucosa sanguínea.

Clonidina

Cuando se va a suspender un tratamiento combinado con carvedilol y clonidina, carvedilol deberá retirarse con varios días de antelación antes de la retirada gradual de clonidina.

Anestésicos inhalados

Debido a la sinergia de efectos inotrópicos negativos y efectos hipotensores entre carvedilol y ciertos anestésicos, se recomienda precaución en caso de anestesia.

AINE's, estrógenos y corticoesteroides.

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

Medicamentos inductores o inhibidores del citocromo P450

Pacientes tratados con fármacos inductores (por ejemplo rifampicina y barbitúricos) o inhibidores (por ejemplo cimetidina, ketoconazol, fluoxetina, haloperidol, verapamilo, eritromicina) del citocromo P450 deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento concomitante con carvedilol, puesto que las concentraciones séricas de carvedilol pueden verse reducidas por los fármacos inductores e incrementadas por los inhibidores enzimáticos.

Simpaticomiméticos con efectos α ó β mimético

Existe un riesgo de hipertensión y bradicardia excesiva.

Ergotamina

Incrementa la vasoconstricción.

Bloqueantes neuromusculares

Incremento en el bloqueo neuromuscular.

Embarazo y lactancia

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

Los estudios de reproducción en animales no demostraron que carvedilol tenga efectos teratogénicos, pero no se dispone de experiencia clínica suficiente con carvedilol en mujeres embarazadas (ver 5.3 "Datos preclínicos sobre seguridad")

Los β -bloqueantes disminuyen la perfusión placentaria, lo cual puede provocar la muerte intrauterina del feto así como partos prematuros y fetos inmaduros. Además, pueden producirse reacciones adversas en el feto y neonato (especialmente hipoglucemia, bradicardia, depresión respiratoria e hipotermia). En el período postnatal, el neonato tiene un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardíacas y pulmonares. Carvedilol no debería emplearse durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados en la madre compensen ampliamente los riesgos potenciales en el feto/neonato. El tratamiento debe ser interrumpido 2-3 días antes del parto. Si no es posible el neonato debe ser monitorizado durante los 2-3 primeros días de vida.

Carvedilol es lipofílico y según los resultados obtenidos en estudios con animales lactantes, carvedilol y sus metabolitos son excretados en la leche materna y por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de carvedilol.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Determinadas personas pueden ver reducido su estado de alerta especialmente cuando se comienza o se ajusta el tratamiento. En caso de buen control terapéutico, se sabe que carvedilol no afecta la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas surgen principalmente al comenzar la terapia.

En pacientes hipertensos y con angina, el perfil de reacciones adversas es similar al observado en pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, en pacientes con hipertensión y angina de pecho la frecuencia de las reacciones adversas es menor.

Reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia cardiaca.

Se detallan a continuación las reacciones adversas detectadas en ensayos clínicos con pacientes tratados de insuficiencia cardiaca, que normalmente no aparecieron en pacientes tratados con placebo:

	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100)	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)	Raras (<1/1.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia leve		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia ^[1] Edema periférico Hipervolemia Retención de líquidos			
Trastornos del sistema nervioso		Mareos		Síncope
Trastornos oculares	Alteraciones visuales			
Trastornos cardíacos	Edema periférico Bradicardia			Bloqueo A-V total Agravamiento de la insuficiencia cardiaca
Trastornos renales y urinarios				Agravamiento de la función renal
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática			
Trastornos gastrointestinales	Nausea Diarrea Vómitos		Estreñimiento	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Edema genital			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema			

En pacientes con aterosclerosis generalizada y/o disminución de la función renal se han dado raras reacciones adversas como insuficiencia renal aguda y alteraciones de la función renal. La frecuencia de las reacciones adversas no es dosis dependiente, con la excepción de mareos, alteraciones visuales, bradicardia y agravamiento de la insuficiencia cardiaca.

La contractilidad cardiaca puede disminuir durante el ajuste de la dosis pero esto no es frecuente.

Reacciones adversas que aparecieron en ensayos clínicos con pacientes con hipertensión y angina de pecho.

	Muy frecuentes	Frecuentes (>1/100)	Poco frecuentes	Raras (<1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)
--	----------------	---------------------	-----------------	------------------	-----------------------

	(>1/10)		(>1/1.000, <1/100)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia leve Leucopenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia		Edema periférico	
Trastornos psiquiátricos				Alteraciones del sueño Depresión	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos* Cefaleas*			Parestesia Síncope*	
Trastornos oculares	Reducción de la secreción lagrimal				Alteraciones visuales Irritación de los ojos
Trastornos cardíacos	Bradicardia*				
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática			Insuficiencia circulatoria periférica	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Congestión nasal	
Trastornos gastrointestinales		Nausea Dolor abdominal Diarrea		Estreñimiento Vómito	Sequedad de boca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en extremidades				
Trastornos renales y urinarios				Agravamiento de la función renal	Dificultad de micción
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga*				
Exploraciones complementarias				Incremento de las transaminasas séricas	

*Estas reacciones ocurren en particular al inicio del tratamiento.

Las reacciones adversas muy raras incluyen, angina, bloqueo A-V y exacerbación de los síntomas en pacientes que padecen claudicación intermitente o fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Frecuentemente se ha observado disnea asmática en pacientes predispuestos.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

En raras ocasiones se han notificado diversas reacciones cutáneas (ej. exantema alérgico, urticaria, prurito, reacción del tipo liquen plano). Pueden aparecer lesiones en la piel por psoriasis o agravarse las ya existentes.

En particular, los β -bloqueantes no selectivos pueden hacer manifiesta y agravar una diabetes mellitus latente y alterar el control sanguíneo de la glucosa. Durante el tratamiento con carvedilol, aunque sea infrecuente, es posible que se den alteraciones leves del equilibrio glucídico.

Sobredosificación

Síntomas

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

Tratamiento

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

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

Glucagón: inicialmente de 1 a 10 mg i.v., y si fuera necesario, administrar después entre 2 y 5 mg/h en régimen de infusión prolongada (con el fin de mantener la función cardiovascular).

Los siguientes simpaticomiméticos en función del peso corporal y del efecto deseado: dobutamina, isoprenalina o adrenalina.

Si la vasodilatación periférica es el síntoma predominante, debe administrarse al paciente noradrenalina o etilefrina. Debe monitorizarse continuamente el estado circulatorio del paciente.

En caso de bradicardia fármaco-resistente debería iniciarse una terapia con marcapasos. Para el tratamiento de broncoespasmo, deberían administrarse β -simpaticomiméticos (en forma de aerosol o si no se produce el efecto adecuado, por vía intravenosa) o teofilina por vía intravenosa. Si el paciente tiene convulsiones, se recomienda inyección lenta i.v. de diazepam.

Carvedilol se une extensamente con proteínas plasmáticas. Por lo tanto no puede ser eliminado por diálisis.

Nota importante: En caso de sobredosis grave con síntomas de shock, debe proseguirse con la terapia de soporte por un período de tiempo suficientemente largo, hasta que la eliminación y redistribución de carvedilol sea tan lenta como en situación normal. La duración del tratamiento con antidotos dependerá de la gravedad de la sobredosis; por tanto, se continuarán la terapia de soporte hasta que el paciente se estabilice.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes alfa- y beta- bloqueantes
Código ATC: C07AG02

Carvedilol es un agente β -bloqueante vasodilatador no selectivo, que reduce la resistencia vascular periférica mediante un bloqueo selectivo de los receptores α -1 y supresión del sistema renina-angiotensina mediante β -bloqueo no selectivo. La actividad de la renina plasmática se encuentra reducida y raramente aparece retención de líquidos.

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

Carvedilol es una mezcla racémica de 2 estereoisómeros. En animales de experimentación, se vio que ambos enantiómeros presentan una actividad bloqueante de los receptores α -adrenérgicos. El bloqueo no selectivo de los adrenoreceptores β -1 y β -2 se atribuye mayoritariamente al S(-) enantiómero.

En estudios en animales *in vitro* e *in vivo* y en algunos tipos de células humanas *in vitro* se ha demostrado las propiedades antioxidantes de carvedilol y sus metabolitos.

En pacientes hipertensos, la reducción de la presión arterial no está asociada con un incremento concomitante de la resistencia periférica, como se observa con agentes β -bloqueantes puros. La frecuencia cardíaca disminuye ligeramente. El volumen sistólico permanece inalterado. Tanto el flujo sanguíneo renal como el funcionamiento renal permanecen inalterados, así como el flujo sanguíneo periférico, razón por la cual es raro ver extremidades frías, asociado a la administración de β -bloqueantes. En pacientes hipertensos, carvedilol aumenta las concentraciones plasmáticas de norepinefrina.

En pacientes con angina, carvedilol ha demostrado tener propiedades antisquémicas y antianginosas durante el tratamiento crónico. Estudios hemodinámicos demostraron que carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventricular. En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardíaca congestiva, carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinámica y mejorar la fracción de eyección y el tamaño del ventrículo izquierdo.

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

Propiedades farmacocinéticas

Descripción general

La biodisponibilidad absoluta de carvedilol tras su administración oral en humanos es aproximadamente del 25%. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 1 hora después de una dosis oral. Existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones plasmáticas. En los pacientes hidroxiladores lentos de debrisoquina, las concentraciones plasmáticas de carvedilol aumentan 2-3 veces más comparado con los metabolizadores rápidos de debrisoquina. La ingesta de alimentos no afecta a la biodisponibilidad, si bien se prolonga el tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. Carvedilol es altamente lipófilo. Carvedilol se une aproximadamente en un 98 - 99% a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/Kg. El efecto de primer paso después de la administración oral se eleva alrededor de un 60-75%.

El promedio de la semivida de eliminación de carvedilol es de 6-10 horas. El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 590 ml/min. La vía biliar es la principal vía de eliminación. La primera vía de eliminación es a través de las heces. Un pequeño porcentaje se elimina a través de los riñones en forma de metabolitos.

Carvedilol se metaboliza ampliamente en diversos metabolitos, los cuales se eliminan mayoritariamente a través de la bilis. Carvedilol, se metaboliza principalmente en el hígado, mayoritariamente por oxidación aromática y glucuronización. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad β -bloqueante. En comparación con el carvedilol los 3 metabolitos tienen un débil efecto vasodilatador. En base a datos de estudios preclínicos, el metabolito 4'-hidroxifenol tiene una actividad β -bloqueante 13 veces más potente que carvedilol. Sin embargo, en el ser humano, las concentraciones del metabolito son unas 10 veces más bajas que las de carvedilol. Adicionalmente, dos de los metabolitos de hidroxí-carbazol del carvedilol son antioxidantes extremadamente potentes, con una potencia 30 y 80 veces mayor que carvedilol.

Propiedades en el paciente

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios realizados en ratas y ratones a dosis de hasta 75 mg/Kg/día y 200 mg/Kg/día (de 38 a 100 veces la dosis humana máxima recomendada), no indican que carvedilol tenga efectos carcinogénicos.

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

Cuando se administran altas dosis de carvedilol a ratas preñadas (≥ 200 mg/Kg = ≥ 100 veces dosis máxima humana) se observaron reacciones adversas en el embarazo y en la fertilidad.

Dosis de ≥ 60 mg/Kg (≥ 30 veces la dosis máxima humana) causaron retrasos en el crecimiento físico y desarrollo del feto. Se observó embriotoxicidad (mayor número de fallecimientos después de la implantación del feto) pero no se detectaron malformaciones en ratas o conejos a dosis de 200 mg/Kg y 75 mg/Kg respectivamente (38 a 100 veces la dosis máxima humana).

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Sacarosa, lactosa monohidrato, povidona K25, sílice coloidal anhidra, crospovidona y estearato de magnesio.

Incompatibilidades

No se han descrito.

Periodo de validez

CARVEDIOL RATIO 6,25 mg comprimidos y CARVEDIOL RATIO 12,5 mg comprimidos: 36 meses.

CARVEDIOL RATIO 25 mg comprimidos: 24 meses

Precauciones especiales de conservación

Frasco de HDPE y cierre de PP: Conservar en el envase original
Blister OPA/Al/PVC/lámina de Aluminio: Conservar en el envase original.

Naturaleza y contenido del recipiente

Blister OPA/Al/PVC/lámina de Aluminio y frasco de HDPE (cierre de PP con un desecante de PE relleno con sílica gel) con 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 100 x 1, 250 y 500 x 1 comprimidos.

Puede que no se comercialicen todos los formatos.

Instrucciones de uso / manipulación

No se requieren instrucciones especiales.

TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

ratiopharm España, S.A.
Avda. de Burgos, 16-D, 5ª planta
28036-Madrid

NUMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

CARVEDIOL RATIO 6,25 mg comprimidos, N° de Registro: 66.655
CARVEDIOL RATIO 12,5 mg comprimidos, N° de Registro: 66.656
CARVEDIOL RATIO 25 mg comprimidos, N° de Registro: 66.654

FECHA DE LA PRIMERA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACION

Marzo 2005

FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO