

# ISOBLOC® CR

## CARVEDILOL FOSFATO

CAPSULAS DE  
LIBERACION  
PROLONGADA

Venta Bajo Receta  
Industria Argentina

### Fórmulas

Cada cápsula x 20 mg. contiene: carvedilol fosfato 20,000 mg. Excipientes: óxido de polietileno 13,300 mg; hidroxipropilmetilcelulosa K4 4,200 mg; povidona K30 2,800 mg; fosfato tricálcico 4,254 mg; butilhidroxitolueno 0,252 mg; almidón pregelatinizado 22,860 mg; dióxido de silicio coloidal 0,825 mg; talco 1,050 mg; estearato de magnesio 2,125 mg; crospovidona 5,700 mg; celulosa microcristalina 179,550 mg; almidón glicolato de sodio 2,850 mg.

Cada cápsula x 40 mg. contiene: carvedilol fosfato 40,000 mg. Excipientes: óxido de polietileno 26,600 mg; hidroxipropilmetilcelulosa K4 8,400 mg; povidona K30 5,600 mg; fosfato tricálcico 8,508 mg; butilhidroxitolueno 0,252 mg; almidón pregelatinizado 45,730 mg; dióxido de silicio coloidal 1,063 mg; talco 2,100 mg; estearato de magnesio 2,487 mg; crospovidona 4,350 mg; celulosa microcristalina 137,025 mg; almidón glicolato de sodio 2,175 mg.

### Acción Terapéutica

Antihipertensivo, antianginoso, tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva clase II-III/NYHA (New York Heart Association).

### Indicaciones

- Hipertensión: ISOBLOC CR está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Puede utilizarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.  
- Insuficiencia cardíaca: ISOBLOC CR está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca leve a severa de etiología isquémica miocardiopática, generalmente asociado al tratamiento con diuréticos, inhibidores de la ECA y/o digitálicos, a fin de aumentar la sobrevida y reducir el riesgo de hospitalización.  
- Disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio ISOBLOC CR está indicado para reducir la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables que han sobrevivido a la fase aguda de un infarto de miocardio y con fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 40% (con o sin insuficiencia cardíaca sintomática).

### Acción Farmacológica

Agente cardiovascular con acción dual, betabloqueante y vasodilatadora. Es un betabloqueante no cardioselectivo, y sin actividad simpática intrínseca. La vasodilatación está provocada por el antagonismo de los receptores α1-adrenérgicos. Por otra parte, presenta efectos cardio- y vaso-protectores independientes del bloqueo alfa y beta, y propiedades antioxidativas y antiproliferativas.

Considerando que la resistencia periférica es uno de los principales factores determinantes de la presión arterial, los efectos vasodilatadores de carvedilol serían responsables del efecto antihipertensivo.

Carvedilol logra un excelente equilibrio entre el beta bloqueo y la vasodilatación. Este balance determina que su acción sea esencialmente diferente a la de otros beta-bloqueantes, que en forma indefectible elevan la resistencia periférica al bloquear los receptores beta 2. Además, carvedilol presenta efectos cardio- y vaso-protectores mediados por el grupo carbol de la molécula. Sus efectos antioxidantes han sido demostrados en numerosos estudios in vitro. Se ha comprobado que carvedilol elimina radicales libres y simultáneamente inhibe la producción de superóxidos, y que genera una marcada inhibición de la peroxidación lipídica con carvedilol, a diferencia de otros beta-bloqueantes que no presentan este efecto.

Carvedilol inhibe la proliferación aberrante del músculo liso vascular y presenta efectos favorables sobre la elasticidad de los eritrocitos, reduce la agregación plaquetaria y la viscosidad sanguínea, efectos de utilidad en la prevención del comienzo y la progresión de procesos trombóticos en pacientes hipertensos.

controlada según las dosis diarias totales que se indican en la siguiente tabla. Es posible que se necesite un posterior ajuste de dosis ascendente o descendente, en la medida en que se justifique clínicamente.

### Conversión de dosis

Dosis diaria de comprimidos de carvedilol de liberación inmediata	Dosis diaria de ISOBLOC CR cápsulas
12,5 mg (6,25 mg dos veces por día)	20 mg una vez por día
25 mg (12,5 mg dos veces por día)	40 mg una vez por día
50 mg (25 mg dos veces por día)	80 mg una vez por día

ISOBLOC CR debe tomarse una vez por día, en la mañana, con alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras y su contenido no debe triturarse, masticarse ni tomarse en dosis divididas.

La administración de ISOBLOC CR con alcohol (incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre que contengan etanol) debe realizarse con un intervalo mínimo de 2 horas.

**Administración alternativa:** las cápsulas pueden abrirse cuidadosamente para espolvorear los gránulos sobre una cucharada de puré de manzanas. El puré de manzanas no debe estar tibio porque, de esa manera, se podría afectar la liberación prolongada de esta formulación. La mezcla del medicamento y el puré debe consumirse inmediatamente y en su totalidad. La mezcla del medicamento con el puré no debe guardarse para uso futuro. No se ha comprobado la absorción de los gránulos espolvoreados sobre otros alimentos.

**Insuficiencia cardíaca:** la dosis debe ser individualizada y controlada estrechamente por el médico durante el ajuste ascendente de dosis. Antes de comenzar el tratamiento con ISOBLOC CR, se recomienda minimizar la retención de líquidos. La dosis inicial recomendada de ISOBLOC CR es de 10 mg una vez por día durante 2 semanas. En los pacientes que toleran una dosis de 10 mg una vez por día puede aumentarse a 20, 40 y 80 mg en intervalos sucesivos de, por lo menos, 2 semanas. Si las dosis mayores no son toleradas, los pacientes deben mantenerse con la dosis menor.

Debe advertirse a los pacientes que el inicio del tratamiento y, en menos medida, los aumentos de dosis pueden asociarse con síntomas temporarios de mareos (y, raramente, síncope) dentro de la primera hora posterior a la administración. Por lo tanto, durante estos períodos, los pacientes deben evitar conducir o realizar tareas riesgosas en que los síntomas podrían causar lesiones. Los síntomas de vasodilatación no requieren tratamiento, pero es conveniente hacer un intervalo entre el momento de administrar la dosis de ISOBLOC CR y la del inhibidor de la ECA o reducir temporalmente la dosis del inhibidor de la ECA. La dosis de ISOBLOC CR no debe aumentarse hasta que los síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la vasodilatación se hayan establecido.

La retención de líquidos (con o sin empeoramiento transitorio de los síntomas de insuficiencia cardíaca) debe tratarse aumentando la dosis de diuréticos. La dosis de ISOBLOC CR debe reducirse si los pacientes presentan bradicardia (frecuencia cardíaca <55 latidos/minuto). Los episodios de mareos o retención de líquidos durante el comienzo del tratamiento con carvedilol de liberación controlada, generalmente, pueden controlarse sin discontinuar el tratamiento y no impiden que el posterior ajuste de dosis sea satisfactorio, ni que la respuesta a ISOBLOC CR sea favorable.

**Disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio:** la dosis debe ser individualizada y controlada durante el ajuste ascendente de dosis. El tratamiento con ISOBLOC CR puede iniciarse tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes ambulatorios después que el paciente esté hemodinámicamente estable y la retención de líquidos se haya minimizado. Se recomienda que el tratamiento con ISOBLOC CR se inicie con 20 mg una vez por día y que la dosis se aumente entre los 3 y los 10 días posteriores, según la tolerancia, hasta 40 mg una vez por día y luego, hasta 80 una vez por día. Deben mantenerse las dosis menores si las dosis superiores no son toleradas. El régimen de dosis recomendado no debe alterarse en fase aguda del infarto de miocardio.

**Hipertensión:** la dosis debe ser individualizada. La dosis inicial recomendada de ISOBLOC CR es

### Farmacocinética

**Absorción:** el carvedilol se absorbe rápida y completamente después de su administración por vía oral y presenta una biodisponibilidad absoluta del 25% al 35% debido a un extenso metabolismo de primer paso. La absorción del carvedilol de liberación controlada es más lenta y más prolongada, comparada con la del comprimido de carvedilol de liberación inmediata, con concentraciones pico alcanzadas aproximadamente 5 horas después de su administración. Las concentraciones plasmáticas de carvedilol, aumentan de forma proporcional a la dosis, en el rango de dosis de 10 a 80 mg de carvedilol de liberación controlada. La variabilidad propia del sujeto y entre los sujetos para el ABC y Cmax, es similar en carvedilol de liberación controlada y en el carvedilol de liberación inmediata.

**Efectos de los alimentos:** la administración de carvedilol de liberación controlada con alimentos de alto contenido graso liene como consecuencia aumentos (20%) en el ABC y Cmax, en comparación a cuando se lo administra con una comida estándar. Se observaron disminuciones en el ABC (27%) y Cmax (43%) cuando se administró la cápsula de liberación controlada en ayunas, en comparación con la administración del producto después de una comida estándar. Carvedilol de liberación controlada debe administrarse con las comidas.

**Distribución:** más del 98% del carvedilol se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina.

La unión de las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración en el rango terapéutico. El carvedilol es un compuesto base lipofílico, con un volumen de distribución en fase estacionaria de aproximadamente 115L, lo que indica una marcada distribución hacia los tejidos extravasculares.

**Metabolismo y excreción:** el carvedilol se metaboliza extensamente. Menos del 2% de la dosis se excreta intacta en orina. El carvedilol se metaboliza principalmente por glucuronidación y oxidación del anillo aromático. Los metabolitos oxidativos se metabolizan por conjugación a través de la glucuronidación y la sulfatación. Los metabolitos del carvedilol se excretan principalmente por vía biliar en las heces. La desmetilación e hidroxilación del anillo fenólico produce tres metabolitos activos con actividad -bloqueante. Según algunos estudios preclínicos realizados, el metabolito 4-hidroxifenilo es aproximadamente 13 veces más bloqueante que el carvedilol.

En comparación con carvedilol, los tres metabolitos activos presentan una actividad vasodilatadora débil. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos son de aproximadamente un décimo de las observadas con carvedilol y presentan un perfil farmacocinético similar a la droga original.

El carvedilol experimenta un metabolismo de primer paso estereoselectivo con niveles plasmáticos del R (+)-carvedilol aproximadamente 2 a 3 veces mayores que los del S(-) carvedilol. El clearance aparente es de 90 L/h y 213 L/h para R (+) y S (-) carvedilol, respectivamente. Las principales enzimas P450 responsables del metabolismo de R(+ ) y S(-) carvedilol en los microsomas del hígado humano fueron CYP2D6 y la CYP2C9 y en menor medida, CYP3A4, 2C19, 1A2, y 2E1. Se cree que la enzima CYP2D6 es la enzima principal en la hidroxilación 4 y 5 del carvedilol, con una contribución potencial del 3A4. Se cree que CYP2C9 es de importancia primordial en la vía de la O-metilación del S (-)-carvedilol.

El carvedilol está sujeto a los efectos del polimorfismo genético en los metabolizadores débiles de la debrisoquina (un marcador del citocromo P450 2D6), que presentan concentraciones plasmáticas de R (+)-carvedilol de 2 a 3 veces superiores, en comparación con los metabolizadores extensos. Por el contrario, los niveles plasmáticos del S (-)-carvedilol aumentan sólo del 20% al 25% en los metabolizadores débiles, lo que indica que este enantiómero es metabolizado por el citocromo P450 2D6 en menor medida que el R (+) carvedilol.

La farmacocinética del carvedilol no es distinta en los metabolizadores débiles de la S-mefenitoína (pacientes con deficiencia de citocromo P 450 2C 19).

**Insuficiencia cardíaca:** después de la administración de los comprimidos de carvedilol de liberación inmediata, la concentración plasmática de esta sustancia en fase estacionaria y sus enantiómeros, aumenta proporcionalmente al rango de dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca. En comparación con sujetos sanos, los pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron un aumento en los valores medios de ABC y Cmax de carvedilol y sus enantiómeros. La vida media terminal aparente de eliminación de carvedilol resultó similar al observado en sujetos sanos.

### Posología y Modo de administración

**General:** ISOBLOC CR es una cápsula de liberación controlada que se debe administrar una vez por día. Los pacientes controlados con comprimidos de carvedilol de liberación inmediata, solo o en combinación con otras drogas, pueden cambiar por ISOBLOC CR cápsulas de liberación

de 20 mg una vez por día. Si esta dosis es tolerada, utilizando como guía los valores de presión sistólica de pie medida alrededor de 1 hora después de la toma, la dosis debe mantenerse durante 7 a 14 días y luego, aumentarse hasta 40 mg una vez por día si es necesario (también según la presión arterial sistólica de pie una hora después de la toma). Esta dosis también debe mantenerse durante 7 a 14 días y luego, puede ajustarse en forma ascendente hasta 80 mg una vez por día, si se tolera y se necesita.

Si bien no se ha estudiado específicamente, puede anticiparse que el efecto antihipertensivo total de carvedilol de liberación controlada puede observarse dentro de los 7 a los 14 días, como se ha demostrado con carvedilol de liberación inmediata. La dosis diaria total no debe superar los 80 mg. Puede esperarse que la coadministración de ISOBLOC CR con diuréticos produzca efectos aditivos y exacerbe el componente ortostático de su efecto.

### Contraindicaciones

Bradicardia severa (menos de 45-50 latidos por minuto), bloqueo de rama de segundo y tercer grado, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA) que requiera tratamiento inotrópico intravenoso, hipotensión severa (PAS <85 mm Hg), enfermedad del nodo sinusal (incluyendo bloqueo sinoauricular).  
Asma, antecedentes de enfermedad obstructiva de la vía aérea, insuficiencia hepática, hipersensibilidad reconocida al carvedilol.

### Advertencias

En los trastornos de conducción del impulso cardíaco (bloqueo de rama), estadios finales de enfermedades arteriales periféricas, función renal alterada (concentración de creatinina sérica mayor de 1,8 mg/dl o clearance de creatinina menor de 30 ml/min) e hipotensión ortostática, deberá administrarse con cautela y bajo estricta supervisión médica.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva controlados con digitálicos, diuréticos e inhibidores de la ECA, el carvedilol debe ser utilizado con cuidado ya que tanto la digital como los betabloqueantes disminuyen la conducción A-V.

### Precauciones

Los pacientes diabéticos requieren una supervisión médica estricta particularmente aquellos con marcadas oscilaciones de la glucemia, o sometidos a ayuno estricto. El carvedilol puede atenuar los síntomas de hipoglucemia, especialmente la taquicardia. Los pacientes añosos pueden presentar descensos bruscos de la presión arterial con la primera dosis de carvedilol, efecto observado especialmente en pacientes que están bajo medicación diurética. En consecuencia, se sugiere suspender los diuréticos antes de iniciar la terapia con carvedilol. Durante el tratamiento con carvedilol, deben efectuarse exámenes oftalmológicos semestrales. Ocasionalmente se han observado brotes de psoriasis en relación con el uso de betabloqueantes. Reacciones individuales pueden comprometer la capacidad de conducir automóviles o manejar maquinarias, sobre todo al iniciar el tratamiento o con la ingesta simultánea de alcohol. El carvedilol debe suspenderse en forma lenta y gradual, sobre todo en pacientes con angina de pecho.

### Interacciones Medicamentosas

**Alcohol:** la administración concomitante de ISOBLOC CR con alcohol puede afectar las propiedades de la liberación modificada de ISOBLOC CR, lo que podría tener como resultado una mayor velocidad de liberación, un pico superior al esperado y concentraciones plasmáticas valle de fosfato de carvedilol inferiores a las esperadas. Para evitar la posibilidad de esta interacción, la administración de ISOBLOC CR con alcohol (incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre que contengan etanol) debe separarse como mínimo 2 horas. ISOBLOC CR debe tomarse en la mañana, con alimentos.

**Inhibidores de la CYP2D6:** metabolizadores lentos de la debrisoquina: no se han estudiado las interacciones de carvedilol con inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina y propatenoa), pero puede esperarse que estas drogas aumenten los niveles del R (+) enantiómero del carvedilol en la sangre. El análisis retrospectivo de los efectos adversos ocurridos en los estudios clínicos, demostró que los metabolizadores débiles del CYP2D6 tuvieron más mareos durante el ajuste ascendente de la dosis, probablemente resultante de los efectos vasodilatadores de las concentraciones más elevadas del R(+) enantiómero

-bloqueante.

**Drogas que producen depleción de catecolaminas:** los pacientes en tratamiento con ambos agentes, es decir, un fármaco con propiedades -bloqueantes y una droga que produce depleción de las catecolaminas (por ejemplo: reserpina y los inhibidores de la monoaminooxidasa), deben ser controlados de cerca para detectar signos de hipotensión y/o de bradicardia grave.

**Clonidina:** la administración concomitante de clonidina con agentes con propiedades -bloqueantes, puede potenciar los efectos reductores de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Al finalizar alguno de los tratamientos, el agente -bloqueante debe discontinuarse en primer lugar. El tratamiento con clonidina puede discontinuarse varios días después, mediante la disminución gradual de la dosis.

**Ciclosporina:** después del inicio del tratamiento con carvedilol en 21 pacientes con trasplante renal con rechazo vascular crónico, se observaron aumentos moderados en las concentraciones valle promedio de ciclosporina. En aproximadamente el 30% de los pacientes, la dosis de ciclosporina debió reducirse para mantener las concentraciones de ciclosporina dentro del rango terapéutico, mientras que el resto de los pacientes no necesitó ajustes. En promedio para el grupo, la dosis de ciclosporina se redujo en un 20% de los pacientes. Debido a la variabilidad interindividual en el ajuste de la dosis necesaria, se recomienda que las concentraciones de ciclosporina se controlen de cerca después del comienzo del tratamiento con carvedilol.

**Digoxina:** las concentraciones de digoxina aumentan aproximadamente un 15% cuando se administran digoxina y carvedilol en forma concomitante. Tanto la digoxina como el carvedilol enlentecen la conducción AV, por lo cual se recomienda un control más estricto de la digoxina al comenzar, ajustar o discontinuar el tratamiento con carvedilol fosfato.

**Inductores e inhibidores del metabolismo hepático:** la rifampicina redujo las concentraciones plasmáticas de carvedilol en aproximadamente un 70%. La cimetidina aumentó el ABC en aproximadamente un 30%, pero no provocó cambios en la Cmax.

**Bloqueantes de los canales de calcio:** se han observado casos aislados de trastornos de la conducción (raramente con compromiso hemodinámico) cuando el carvedilol se coadministró con diltiazem. Como con otros agentes con propiedades -bloqueantes, si carvedilol se administra oralmente con bloqueantes de los canales de calcio del tipo del verapamilo o diltiazem, se recomienda controlar el ECG y la presión arterial.

**Insulina o hipoglucemiantes orales:** los insulinas y con propiedades beta-bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Por lo tanto, se recomienda el control regular de la glucemia en estos pacientes.

**Embarazo y lactancia:** El uso de betabloqueantes durante el embarazo se ha asociado con retraso del crecimiento fetal y ocasionalmente bradicardia en el neonato. Sin embargo, los betabloqueantes aún son considerados como agentes de primera línea en el tratamiento de la hipertensión leve y moderada durante el embarazo. Pocos datos se encuentran disponibles sobre el pasaje de carvedilol a la leche materna por lo que se aconseja suspender la lactancia durante la administración de esta droga.

**Uso en pediatría:** La eficacia y seguridad del carvedilol en pacientes menores de 18 años aún no ha sido evaluada.

**Uso en geriatría:** los estudios clínicos de carvedilol realizados en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio, no incluyeron un número significativo de pacientes ≥ 65 años o para determinar fehacientemente si responden de manera distinta que los pacientes más jóvenes.

Con la excepción de los mareos en los pacientes hipertensos (incidencia de 8,8% en pacientes geriátricos, en comparación con 6% en pacientes más jóvenes), no se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los sujetos mayores y los más jóvenes, en cada una de estas poblaciones. De manera similar, en otras experiencias clínicas informadas no se identificaron diferencias en las respuestas entre los sujetos ancianos y los más jóvenes, sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunas de las personas mayores.

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:** en estudios de 2 años de duración realizados en ratas a las que se administró carvedilol en dosis de hasta 75 mg/kg/día (12 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos al compararse sobre la base de mg/m<sup>2</sup>) o en ratones a los que se administró hasta 200 mg/kg/día (16 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup>), carvedilol no tuvo efecto carcinogénico.

Carvedilol no demostró ser nocivo cuando se lo evaluó en los ensayos de genotoxicidad, mutagenicidad, pruebas in Vitro de micronúcleos de hámster y las pruebas in vivo de linfocitos humanos para comprobar la presencia de clastogénesis.

### Efectos adversos

La seguridad de carvedilol se ha evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca (leve, moderada

### 5

Se reportaron casos de insuficiencia cardíaca y disnea en estos estudios, pero resultaron equivalentes o superiores en los pacientes que recibieron placebo. Los siguientes efectos adversos se informaron con una frecuencia mayor al 1% pero menor o igual al 3% y más frecuentemente con carvedilol.

**Incidencia mayor al 1% a menor o igual al 3%**

Generales: alergia, malestar, hipovolemia, fiebre, edema maleolar.

Cardiovascular: exceso de líquidos, hipertensión postural, agravamiento de la angina de pecho, bloqueo AV, palpitaciones, hipertensión.

Sistema nervioso central y periférico: hipoestesia, vértigo, parestesia.

Gastrointestinal: melena, periodontitis.

Sistema biliar y hepático: aumento de GPT, aumento de GOT.

Metabolismo y nutrición: hiperuricemia, hipoglucemia, hiponatremia, aumento de la fosfatasa alcalina, glucosuria, hipervolemia, diabetes mellitus, aumento de GGT, pérdida de peso, hiperpotasemia, aumento en los niveles de creatinina.

Osteomuscular: calambres musculares.

Plaquetas, sangrado y coagulación: disminución de protrombina, púrpura, trombocitopenia.

Psiquiátricos: somnolencia.

Reproductivo, varones: impotencia.

Sentidos especiales: visión borrosa.

Sistema urinario: insuficiencia renal, albuminuria, hematuria.

**Efectos adversos (% de ocurrencia) que se manifestaron en estudios de hipertensión con carvedilol de liberación inmediata (incidencia mayor o igual al 1% en pacientes tratados con carvedilol, independientemente de la causa)\***

	Placebo (N = 462)	Carvedilol liberación controlada (N = 1142)
<b>Cardiovascular</b>		
Bradicardia	--	2
Hipotensión postural	--	2
Edema periférico	--	1
<b>Sistema nervioso central</b>		
Mareos	5	6
Insomnio	1	2
<b>Gastrointestinal</b>		
Diarrea	1	2
<b>Hematológico</b>		
Trombocitopenia	--	1
<b>Metabólico</b>		
Hipertrigliceridemia	0	1

\* Se presentan efectos con un índice mayor del 1% en relación con el número entero más cercano.

En estos estudios, también se informaron disnea y fatiga, pero los índices resultaron equivalentes o mayores en los pacientes que recibieron placebo.

Los siguientes efectos adversos, no mencionados previamente, fueron reportados como posiblemente o probablemente relacionados con carvedilol en estudios internacionales abiertos o controlados con carvedilol en pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca.

**Incidencia mayor del 0,1% a menor o igual del 1%**

Cardiovascular: isquemia periférica, taquicardia.

Sistema nervioso central y periférico: hipopnea.

Gastrointestinal: bilirrubina, aumento de enzimas hepáticas (0,2% de los pacientes hipertensos y 0,4% de los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada) en el tratamiento de los aumentos en las enzimas hepáticas.

Psiquiátricos: nerviosismo, trastornos del sueño, agravamiento de la depresión, deterioro de la concentración, pensamiento anómalo, paronimia, inestabilidad emocional.

Sistema respiratorio: asma.

Sistema reproductivo: Masculino: disminución de la libido.

Piel y anexos: prurito, rash eritematoso, rash maculopapular, rash psoriasiforme, reacciones de fotosensibilidad.

### 7

### 2

y grave), en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio y en pacientes hipertensos. El perfil de efectos adversos resultó coherente con la farmacología de la droga y el estado de salud de los pacientes en los estudios clínicos. Se excluyeron los efectos adversos considerados demasiados generales para ser informativos y no los asociados razonablemente con el uso de la droga. En general, las tasas de efectos adversos resultaron similares entre los diferentes subgrupos demográficos (hombres y mujeres, ancianos y no ancianos, negros y no negros), con perfil similar al observado con carvedilol de liberación inmediata.

Las siguientes tablas muestran los efectos adversos reportados en pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada y grave e hipertensión arterial, enrolados en estudios clínicos. Los efectos adversos que se presentan a continuación, son los que se manifestaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con la droga con una incidencia mayor del 3% independientemente de la causa de tratamiento con carvedilol.

**Efectos adversos (% de ocurrencia) que se manifestaron más frecuentemente con carvedilol de liberación inmediata que con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada (incidencia mayor al 3% en pacientes tratados con carvedilol, independientemente de la causa).**

	Insuficiencia cardíaca leve a moderada		Insuficiencia cardíaca grave	
	Carvedilol (N = 765)	Placebo (N = 437)	Carvedilol (N = 1156)	Placebo (N = 1133)
<b>Generales</b>				
Astenia	7	7	11	9
Fatiga	24	22	--	--
Aumento en el nivel de digoxina	5	4	2	1
Edema generalizado	5	3	6	5
Edema dependiente	4	2	--	--
<b>Cardiovascular</b>				
Bradicardia	9	1	10	3
Hipotensión	9	3	14	8
Síncope	3	3	8	5
Angina de pecho	2	3	6	4
<b>Sistema nervioso central</b>				
Mareos	32	19	24	17
Dolor de cabeza	8	7	5	3
<b>Gastrointestinal</b>				
Diarrea	12	6	5	3
Náuseas	9	5	4	3
Vómitos	6	4	1	2
<b>Metabolismo</b>				
Hiperglucemia	12	8	5	3
Aumento de peso	10	7	12	11
Aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN)	6	5	--	--
Aumento del nitrógeno proteico (NPN )	6	5	--	--
Hipercolesterolemia	4	3	1	1
Edema periférico	2	1	7	6
<b>Osteomuscular</b>				
Artralgia	6	5	1	1
<b>Respiratorio</b>				
Aumento de la tos	8	9	5	4
Estertores	4	4	42	
<b>Visión</b>				
Visión anormal	5	2	--	--

**Sentidos especiales:** tinnitus.

**Sistema urinario:** aumento de la frecuencia miccional.

**Sistema nervioso autónomo:** sequedad bucal, aumento de la sudoración.

**Metabolismo y nutrición:** hipopotasemia, hipertrigliceridemia.

**Hematológico:** anemia, leucopenia.

**Los siguientes eventos se informaron en menor o igual al 0,1% de los pacientes y son potencialmente importantes:** bloqueos AV completo, bloqueo de rama, isquemia miocárdica, trastornos cerebrovasculares, convulsiones, migrañas, neuralgia, paresia, reacciones anafilactoides, alopecia, dermatitis exfoliativa, amnesia, hemorragia gastrointestinal, broncoespasmo, edema pulmonar, disminución de la audición, alcalosis respiratoria, aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), disminución del HDL, pancitopenia y linfocitos atípicos.

**Anormalidades de laboratorio:** se observaron aumentos reversibles de transaminasas séricas (ALT o AST) durante el tratamiento con carvedilol. Los índices de aumentos de las transaminasas (2 a 3 veces por encima del límite normal) observados durante los estudios clínicos fueron generalmente similares entre los pacientes tratados con carvedilol y los tratados con placebo. No obstante, con carvedilol, se observaron aumentos de las transaminasas los cuales se confirmaron por reexposición a la droga. En un estudio a largo plazo controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, aquellos tratados con carvedilol, presentaron valores más bajos en las transaminasas hepáticas que los tratados con placebo. Posiblemente esto se deba a las mejoras provocadas por el carvedilol en la función cardíaca, con una menor congestión hepática y/o una mejora en el flujo sanguíneo hepático.

El tratamiento con carvedilol no se ha asociado con cambios clínicamente significativos en los niveles de potasio sérico, triglicéridos totales, colesterol total, colesterol HDL, ácido úrico, nitrógeno ureico en sangre o creatinina.

No se registraron cambios clínicamente relevantes en las concentraciones séricas en ayunas de glucosa en pacientes hipertensos: estas concentraciones no se evaluaron en los estudios clínicos de insuficiencia cardíaca.

</