

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmulas

Cápsulas de liberación prolongada x 20 mg

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Carvedilol fosfato (como hemihidrato) 20 mg. Excipientes: óxido de polietileno 13,300 mg; hidroxipropilmetilcelulosa K4 4,200 mg; povidona K30 2,800 mg; fosfato tricálcico 4,254 mg; butilhidroxitolueno 0,126 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; almidón glicolato de sodio 2,850 mg.

Cápsulas de liberación prolongada x 40 mg

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Carvedilol fosfato (como hemihidrato) 40 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 o 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 la fase aguda de un infarto de miocardio y con fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$ (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 α_1 -adrenérgicos.

No se conocen las bases de los efectos beneficiosos de carvedilol en pacientes con disfunción ventricular izquierda y con falla cardíaca. La relación concentración-respuesta para el bloqueo β_1 tras la administración de las cápsulas de carvedilol de liberación prolongada es equivalente a un $\pm 20\%$ a la de los comprimidos de carvedilol de liberación inmediata.

El mecanismo por el cual el beta bloqueo produce un efecto antihipertensivo no se ha establecido.

La actividad betabloqueante de carvedilol se ha demostrado en animales y humanos al reducir: el gasto cardíaco en sujetos normales, la taquicardia inducida por el ejercicio y por isoproterenol, la taquicardia ortostática refleja. El efecto bloqueante significativo de estos receptores suele observarse dentro de la primera hora posterior a la administración del fármaco.

La actividad alfabloqueante de carvedilol se ha demostrado en animales y humanos al mostrar: atenuación de los efectos presores de la fenilefrina, vasodilatación, reducción de la resistencia vascular periférica. Estos efectos que contribuyen a la reducción de la presión sanguínea se observan habitualmente dentro de los 30 minutos de la administración de la droga. Debido a la actividad bloqueante alfa-1 de carvedilol, la presión arterial disminuye más en posición de pie que en posición supina, y pueden ocurrir síntomas de hipotensión postural incluidos casos raros de síncope. Estos casos han sido transitorios y poco comunes cuando el carvedilol de liberación inmediata se administra con las comidas, a la dosis de inicio recomendada y los incrementos de la titulación se siguen de cerca.

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. Las cápsulas de liberación prolongada tienen aproximadamente el 85% de la biodisponibilidad de los comprimidos de liberación inmediata. Las dosis correspondientes de carvedilol en cápsulas de liberación prolongada de fosfato de carvedilol son equivalentes a las de los comprimidos de carvedilol de liberación inmediata cuando ambos se administran con alimentos. La absorción del carvedilol de liberación extendida es más lenta y 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 extendida. La variabilidad propia del sujeto y entre los sujetos para el ABC y C_{max} , es similar en carvedilol de liberación extendida y en el carvedilol de liberación inmediata.

Efectos de los alimentos: la administración de carvedilol de liberación extendida con alimentos de alto contenido graso tiene como consecuencia aumentos (20%) en el ABC y C_{max} , en comparación a cuando se lo administra con una comida estándar. Se observaron disminuciones en el ABC (27%) y C_{max} (43%) cuando se

administró la cápsula de liberación extendida en ayunas, en comparación con la administración del producto después de una comida estándar. Carvedilol de liberación extendida debe administrarse con las comidas.

Distribución: más del 98% del carvedilol se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. 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 β -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 farmacocinética 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 C_{max} de carvedilol y sus enantiómeros, con valores hasta 50% a 100% más altos en sujetos con insuficiencia cardíaca clase IV NYHA. La vida media terminal aparente de eliminación de carvedilol resultó similar al observado en sujetos sanos.

Para los niveles de dosis correspondientes, la farmacocinética en estado estacionario del carvedilol (AUC, C_{max}, concentraciones mínimas) observada tras la administración de cápsulas de carvedilol de liberación prolongada a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (leve, moderada y grave) fue similar a la observada tras la administración de comprimidos de carvedilol de liberación inmediata.

Hipertensión

Para los niveles de dosis correspondientes, la farmacocinética (AUC, C_{max} y concentraciones mínimas) observada con la administración de cápsulas de liberación prolongada de carvedilol fue equivalente (± 20 %) a la observada con comprimidos de carvedilol de liberación inmediata tras la administración repetida en sujetos con hipertensión esencial.

Edad avanzada

Los niveles plasmáticos de carvedilol son en promedio un 50% más altos en personas de edad avanzada que en jóvenes tras la administración de carvedilol de liberación inmediata.

Insuficiencia hepática

Los sujetos con insuficiencia hepática severa exhiben un incremento de 4 a 7 veces más en los niveles de carvedilol, por lo que está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia renal

Aunque el carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, se ha observado un aumento en las concentraciones plasmáticas de carvedilol en pacientes con insuficiencia renal tras la administración de carvedilol de liberación inmediata. Según los datos del área bajo la curva (AUC) promedio, se observaron concentraciones plasmáticas de carvedilol entre un 40 % y un 50 % mayores en sujetos con hipertensión e insuficiencia renal moderada a grave, en comparación con un grupo control de sujetos con hipertensión y función renal normal. Sin embargo, los rangos de valores de AUC fueron similares en ambos grupos. Los cambios en los niveles plasmáticos máximos promedio fueron menos pronunciados, aproximadamente entre un 12 % y un 26 % mayores en sujetos con insuficiencia renal.

Posología y Modo de administración

General: **ISOBLOC CR** es una cápsula de liberación extendida 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 extendida según las dosis diarias totales que se indican en la siguiente tabla.

Conversión de dosis

Dosis diaria de comprimidos de carvedilol de liberación inmediata	Dosis diaria de cápsulas de ISOBLOC CR ^a
6,25 mg (3,125 mg dos veces por día)	10 mg una vez por día
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

^a Al cambiar de carvedilol 12,5 mg o 25 mg dos veces al día, puede ser necesario iniciar el tratamiento con una dosis de 20 mg o 40 mg una vez al día, respectivamente, en cápsulas de fosfato de carvedilol. En pacientes de edad avanzada o con mayor riesgo de hipotensión, mareos o síncope, puede ser conveniente. El ajuste posterior a dosis más altas debe realizarse, según corresponda, tras un intervalo de al menos 2 semanas.

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.

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 menor medida, los aumentos de dosis pueden asociarse con síntomas temporarios de mareos o aturdimiento (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 temporariamente 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 estabilizado.

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 extendida, 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. Puede utilizarse una dosis inicial más baja (10 mg una vez al día) y/o puede ralentizarse el aumento gradual de la dosis si está clínicamente indicado (por ejemplo, debido a hipotensión, hipotensión o retención de líquidos). Deben mantenerse las dosis menores si las dosis superiores no son toleradas. El régimen de dosis recomendado no debe alterarse en los pacientes que reciben tratamiento con un betabloqueante oral o IV en la fase aguda del infarto de miocardio.

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

Insuficiencia Hepática: No debe administrarse **ISOBLOC CR** a los pacientes con insuficiencia hepática severa.

Uso en edad Avanzada: Al cambiar a pacientes de edad avanzada (de 65 años o más) que toman dosis altas de comprimidos de carvedilol de liberación inmediata (25 mg dos veces al día) a cápsulas de carvedilol de liberación extendida, se recomienda una dosis inicial más baja (40 mg) de cápsulas de carvedilol de liberación extendida para minimizar el riesgo de mareos, síncope o hipotensión. Los pacientes que hayan cambiado de medicamento y toleren las cápsulas de carvedilol de liberación extendida deben, según corresponda, aumentar su dosis después de un intervalo de al menos dos semanas.

Contraindicaciones

Bradicardia severa (a menos que se haya implantado un marcapasos permanente), bloqueo de rama de segundo y tercer grado, shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA) que requiera tratamiento inotrópico intravenoso, hipotensión severa (PAS<85 mm Hg), enfermedad del nodo sinusal.

Asma, antecedentes de enfermedad obstructiva de la vía aérea, insuficiencia hepática severa, pacientes con antecedentes de reacciones serias de hipersensibilidad (Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, reacción anafiláctica) al carvedilol o a alguno de los componentes de las cápsulas de carvedilol de liberación extendida.

Advertencias y Precauciones

Suspensión de la terapia

A los pacientes con enfermedad arterial coronaria, y que se encuentren en tratamiento con cápsulas de carvedilol de liberación extendida, deberán ser advertidos de la discontinuación abrupta de la terapia. Se han notificado casos de exacerbación grave de la angina, infarto de miocardio y arritmias ventriculares en pacientes con angina tras la interrupción brusca del tratamiento con betabloqueantes. Estas dos últimas complicaciones pueden presentarse con o sin exacerbación previa de la angina de pecho. Al igual que con otros betabloqueantes, cuando se planifica la interrupción de las cápsulas de liberación extendida de carvedilol, se debe vigilar atentamente a los pacientes y aconsejarles que limiten al mínimo su actividad física. Deben suspenderse en un plazo de 1 a 2 semanas siempre que sea posible. Si la angina empeora o se desarrolla insuficiencia coronaria aguda, se recomienda reiniciar el tratamiento con cápsulas de liberación extendida de carvedilol de inmediato, al menos temporalmente. Dado que la enfermedad de las arterias coronarias es frecuente y puede pasar desapercibida, es prudente no interrumpir bruscamente

el tratamiento con cápsulas de liberación extendida de carvedilol, incluso en pacientes tratados únicamente por hipertensión o insuficiencia cardíaca.

Bradicardia

Se reportó bradicardia en el 0.5% de los sujetos tratados con cápsulas de carvedilol de liberación extendida en un estudio con pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio y disfunción ventricular izquierda. No hubo reportes de bradicardia en un estudio de hipertensión. Sin embargo, si la frecuencia cardíaca desciende por debajo de 55 latidos por minuto, se debe reducir la dosis de las cápsulas de carvedilol de liberación extendida.

Hipotensión

En un ensayo que comparó a pacientes con insuficiencia cardíaca que cambiaron a cápsulas de carvedilol de liberación extendida o que continuaron con comprimidos de carvedilol de liberación inmediata, se observó un aumento del doble en la incidencia combinada de hipotensión, síncope o mareos en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) que cambiaron de la dosis más alta de carvedilol de liberación inmediata (25 mg dos veces al día) a cápsulas de carvedilol de liberación extendida de 80 mg una vez al día.

En un ensayo clínico en pacientes hipertensos, se notificó síncope en el 0,3 % de los pacientes que recibieron las cápsulas de liberación extendida de carvedilol, en comparación con el 0 % de los pacientes que recibieron placebo. No se notificaron casos de hipotensión postural en este ensayo.

Comenzar con una dosis baja, administrarla con alimentos y aumentarla gradualmente debería disminuir la probabilidad de síncope o hipotensión excesiva. Al inicio del tratamiento, se debe advertir al paciente que evite situaciones como conducir o realizar tareas peligrosas, ya que un síncope podría causar lesiones.

Insuficiencia Cardíaca/Retención de fluidos

Durante el ajuste gradual de la dosis de carvedilol, puede producirse un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de la retención de líquidos. Si se producen tales síntomas, se debe incrementar los diuréticos y no avanzar en la dosis de carvedilol de liberación extendida hasta que se alcance la estabilidad clínica. Ocasionalmente es necesario descender la dosis o discontinuarla temporalmente. Estos episodios no impiden una titulación exitosa posterior ni una respuesta favorable a las cápsulas de liberación prolongada de fosfato de carvedilol.

Broncoespasmo no alérgico

En general, los pacientes con enfermedad bronco-obstructiva (p. ej., bronquitis crónica, enfisema) no deben recibir betabloqueantes. Sin embargo, las cápsulas de liberación extendida de carvedilol pueden utilizarse con precaución en pacientes que no responden o no toleran otros antihipertensivos. Si se utilizan cápsulas de liberación extendida de carvedilol, es prudente emplear la dosis mínima eficaz para minimizar la inhibición de los agonistas β endógenos o exógenos. En los ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia cardíaca, se incluyeron pacientes con enfermedad bronco-obstructiva que no requerían medicación oral o inhalada para tratarla. En estos pacientes, se recomienda utilizar las cápsulas de liberación extendida de carvedilol con precaución. Deben seguirse estrictamente las recomendaciones de dosificación y la dosis debe reducirse si se observa broncoespasmo durante el ajuste de dosis.

Efectos sobre el azúcar en sangre

Los betabloqueantes pueden prevenir que se produzcan los signos de alerta temprana de hipoglucemia, tales como taquicardia, e incrementar el riesgo de hipoglucemia severa o prolongada en cualquier momento del tratamiento, especialmente en pacientes con diabetes mellitus o niños y pacientes en ayunas (por ej., cirugía, que no comen regularmente, o que vomitan). Los pacientes deben ser instruidos para buscar tratamiento de emergencia si ocurren síntomas severos de hipoglucemia.

En pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes, el tratamiento con carvedilol puede provocar un empeoramiento de la hiperglucemia, que responde a la intensificación del tratamiento hipoglucemiante. Se recomienda controlar la glucemia al iniciar, ajustar o suspender la administración de carvedilol de liberación extendida. No se han realizado ensayos clínicos para evaluar los efectos del carvedilol sobre el control glucémico en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca.

Enfermedad vascular periférica

Los betabloqueantes pueden precipitar o agravar síntomas de insuficiencia arterial en pacientes con enfermedad vascular periférica. Se debe ejercer precaución en estos individuos.

Deterioro de la función renal

Raramente el uso de carvedilol en pacientes con insuficiencia cardíaca ha resultado en deterioro de la función renal. Los pacientes de riesgo parecen ser aquellos con hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 100 mm Hg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa, y/o insuficiencia renal subyacente. La función renal volvió a los valores basales al suspender el carvedilol. En pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda monitorizar la función renal durante el ajuste de la dosis de carvedilol de liberación extendida y suspender el fármaco o reducir la dosis si se produce un empeoramiento de la función renal.

Cirugía mayor

No se debe retirar rutinariamente la terapia con betabloqueantes administrados crónicamente, previo a una cirugía mayor; sin embargo la disminución de la capacidad del corazón para responder a los estímulos adrenérgicos reflejos puede aumentar los riesgos de la anestesia general y los procedimientos quirúrgicos.

Tirotoxicosis

El bloqueo betaadrenérgico puede enmascarar signos de hipertiroidismo, tales como taquicardia. El retiro abrupto de bloqueo beta puede ser seguido por una exacerbación de los síntomas de hipertiroidismo o puede precipitar la tormenta tiroidea.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma, se debe iniciar un agente alfa bloqueante previo al uso de cualquier agente betabloqueante. Aunque carvedilol tiene ambas actividades farmacológicas alfa y betabloqueante no hay experiencia de su uso en esta condición. Por lo tanto, se debe tomar precaución en la administración de carvedilol a pacientes que se sospecha que tengan feocromocitoma.

Angina Variante de Prinzmetal

Los agentes con actividad betabloqueante no selectiva pueden provocar dolor en el pecho en pacientes con angina variante de Prinzmetal. Aunque la actividad alfa bloqueante pueda prevenir tales síntomas no hay experiencia clínica con carvedilol en estos pacientes. Sin embargo, se debe tomar precaución en la administración de las cápsulas de carvedilol de liberación extendida a pacientes que se sospecha tengan angina variante de Prinzmetal.

Riesgo de reacción anafiláctica

Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden presentar mayor reactividad ante exposiciones repetidas, ya sean accidentales, diagnósticas o terapéuticas. Dichos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina utilizadas para tratar las reacciones alérgicas.

Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio

Se ha observado síndrome de iris flácido intraoperatorio (SIFI) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes tratados con bloqueantes alfa-1 (las cápsulas de liberación extendida de carvedilol son bloqueantes alfa/beta). Esta variante del síndrome de pupila pequeña se caracteriza por la combinación de un iris flácido que se ondula en respuesta a las corrientes de irrigación intraoperatorias, miosis intraoperatoria progresiva a pesar de la dilatación preoperatoria con drogas midriáticas estándar y potencial prolapso del iris hacia las incisiones de facoemulsificación. El oftalmólogo del paciente debe estar preparado para posibles modificaciones en la técnica quirúrgica, como el uso de ganchos de iris, anillos dilatadores de iris o sustancias viscoelásticas. No parece haber ningún beneficio al suspender el tratamiento con bloqueantes alfa-1 antes de la cirugía de cataratas.

Interacciones Medicamentosas

Inhibidores de la CYP2D6: no se han estudiado las interacciones de carvedilol con inhibidores potentes del CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina y propafenona), 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 α -bloqueante.

Agentes hipotensores: los pacientes en tratamiento con ambos agentes, es decir, un fármaco con propiedades β -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.

La administración concomitante de clonidina con agentes con propiedades β -bloqueantes, puede potenciar los efectos reductores de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Al finalizar alguno de los tratamientos, el agente β -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.

Digitálicos: 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 auriculoventricular y disminuyen la frecuencia cardíaca, por lo cual se recomienda un control más estricto de la digoxina al comenzar, ajustar o discontinuar el tratamiento con carvedilol de liberación extendida.

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 C_{max} .

Bloqueantes de los canales de calcio: se han observado casos de trastornos de la conducción (raramente con compromiso hemodinámico) cuando el carvedilol se coadministró con diltiazem. Como con otros agentes con propiedades β -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 agentes con propiedades β -bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. Por lo tanto, se recomienda el control regular de la glucemia en estos pacientes.

Amiodarona: La amiodarona y su metabolito desetil amiodarona, inhibidores del CYP2C9 y de la glicoproteína P, aumentaron las concentraciones del enantiómero S(-) del carvedilol al menos al doble. La administración concomitante de amiodarona u otros inhibidores del CYP2C9, como el fluconazol, con cápsulas de liberación extendida de carvedilol puede potenciar la actividad betabloqueante, lo que resulta en una mayor disminución de la frecuencia cardíaca o de la conducción cardíaca. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de bradicardia o bloqueo cardíaco, especialmente cuando se añade un fármaco

a un tratamiento previo con el otro.

Inhibidores de la bomba de protones: no hay aumento clínicamente significativo en el ABC y C_{max} en la administración concomitante de las cápsulas de carvedilol de liberación extendida con pantoprazol.

Anestesia: si se va a continuar el tratamiento con cápsulas de liberación extendida de carvedilol en el periodo perioperatorio, se debe tener especial cuidado cuando se utilicen agentes anestésicos que deprimen la función miocárdica, como el éter, el ciclopropano y el tricloroetileno.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo: Los datos disponibles sobre el uso de cápsulas de liberación extendida de carvedilol en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar si existen riesgos asociados al fármaco de resultados adversos en el desarrollo. Existen riesgos para la madre y el feto asociados a la hipertensión mal controlada durante el embarazo. El uso de betabloqueantes durante el tercer trimestre del embarazo puede aumentar el riesgo de hipotensión, bradicardia, hipoglucemia y depresión respiratoria en el recién nacido. En estudios de reproducción en animales, no se observaron resultados adversos en el desarrollo a dosis clínicamente relevantes.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario/fetal asociado a enfermedad: la hipertensión durante el embarazo aumenta el riesgo materno de preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro y complicaciones durante el parto (p. ej., necesidad de cesárea y hemorragia posparto). La hipertensión aumenta el riesgo fetal de restricción del crecimiento y muerte intrauterinos. Las mujeres embarazadas con hipertensión deben ser monitorizadas cuidadosamente y tratadas adecuadamente.

Reacciones adversas fetales/neonatales: Los neonatos de mujeres con hipertensión que son tratadas con betabloqueantes durante el tercer trimestre del embarazo pueden tener un riesgo incrementado de hipotensión, bradicardia, hipoglucemia y depresión respiratoria. Observar recién nacidos con estos síntomas y actuar en consecuencia.

Lactancia: no existen datos sobre la presencia de carvedilol en la leche materna, sus efectos en el lactante ni sobre la producción de leche. El carvedilol está presente en la leche de ratas lactantes. Deben considerarse los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna, junto con la necesidad clínica de la madre de tomar cápsulas de carvedilol de liberación extendida y cualquier posible efecto adverso en el lactante derivado de dichas cápsulas o de la afección materna subyacente.

Pediatría: la efectividad del carvedilol en pacientes menores de 18 años aún no ha sido evaluada.

Edad avanzada: 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/m²) o en ratones a los que se administró hasta 200 mg/kg/día (16 veces la dosis máxima recomendada sobre una base de mg/m²), 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 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. A continuación, se detallan los efectos adversos notificados en cada una de estas poblaciones, que reflejan el uso de cápsulas de carvedilol de liberación extendida o comprimidos de carvedilol de liberación inmediata. Se excluyeron los efectos adversos considerados

demasiados generales para ser informativos y los no 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). El perfil de eventos adversos observado con las cápsulas de liberación extendida de carvedilol en un pequeño ensayo a corto plazo fue, en general, similar al observado con los comprimidos de carvedilol de liberación inmediata. No se esperaban diferencias en la seguridad, dada la similitud en los niveles plasmáticos de las cápsulas de liberación extendida de carvedilol y del 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)
Generales				
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	--	--
Cardiovascular				
Bradicardia	9	1	10	3
Hipotensión	9	3	14	8
Síncope	3	3	8	5
Angina de pecho	2	3	6	4
Sistema nervioso central				
Mareos	32	19	24	17
Dolor de cabeza	8	7	5	3
Gastrointestinal				
Diarrea	12	6	5	3
Náuseas	9	5	4	3
Vómitos	6	4	1	2
Metabolismo				
Hiper glucemia	12	8	5	3
Aumento de peso	10	7	12	11
Aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN)	6	5	--	--
Aumento del nitrógeno no proteico (NPN)	6	5	--	--
Hipercolesterolemia	4	3	1	1
Edema periférico	2	1	7	6
Osteomuscular				
Artralgia	6	5	1	1
Respiratorio				
Aumento de la tos	8	9	5	4

Estertores	4	4	4	2
Visión				
Visión anormal	5	2	--	--

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 en las piernas.

Cardiovascular: exceso de líquidos, hipotensión 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.

Eventos adversos (% de ocurrencia) que se manifestaron más frecuentemente en estudios de sujetos con hipertensión con cápsulas de carvedilol de liberación extendida (incidencia mayor o igual al 1% en pacientes tratados con carvedilol, independientemente de la causa)

Evento Adverso	Placebo (n = 84)	Cápsulas de Carvedilol de liberación extendida (n = 253)
Nasofaringitis	0	4
Mareos	1	2
Náuseas	0	2
Edema periférico	1	2
Congestión nasal	0	1
Parestesia	0	1
Congestión sinusal	0	1
Diarrea	0	1
Insomnio	0	1

Eventos 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 (n = 1142)
Cardiovascular		
Bradicardia	--	2
Hipotensión postural	--	2
Edema periférico	--	1
Sistema nervioso central		
Mareos	5	6
Insomnio	1	2
Gastrointestinal		
Diarrea	1	2
Hematológico		
Trombocitopenia	--	1
Metabólico		
Hipertrigliceridemia	0	1

* Se muestran los eventos con una tasa >1% redondeada al 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 posible 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: hipoquinesia.

Gastrointestinal: bilirrubinemia, aumento de enzimas hepáticas (0,2% de los pacientes hipertensos y 0,4% de los pacientes con insuficiencia cardíaca discontinuaron el tratamiento debido a los aumentos en las enzimas hepáticas.

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

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: bloqueo AV completo, bloqueo de rama, isquemia miocárdica, trastornos cerebrovasculares, convulsiones, migrañas, neuralgia, paresia, reacciones anafilactoroideas, 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.

Disfunción Ventricular Izquierda seguida de Infarto de Miocardio

La siguiente información describe la experiencia en seguridad en esta población con carvedilol de liberación inmediata. Los eventos adversos reportados más comunes fueron consistentes con el perfil de la droga en los estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los únicos eventos adversos adicionales notificados en un estudio clínico en más del 3 % de los sujetos y con mayor frecuencia en el grupo tratado

con carvedilol fueron disnea, anemia y edema pulmonar. Los siguientes eventos adversos se notificaron con una frecuencia superior al 1 % pero inferior o igual al 3 % y con mayor frecuencia en el grupo tratado con carvedilol: síndrome gripal, accidente cerebrovascular, trastorno vascular periférico, hipotonía, depresión, dolor gastrointestinal, artritis y gota. Las tasas generales de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fueron similares en ambos grupos de sujetos. En esta base de datos, la única causa de interrupción del tratamiento (superior al 1 %) y que se produjo con mayor frecuencia en el grupo tratado con carvedilol fue la hipotensión (1,5 % en el grupo tratado con carvedilol, 0,2 % en el grupo tratado con placebo).

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.

Eventos adversos reportados post comercialización: las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de carvedilol de liberación inmediata y extendida. Dado que estas reacciones se han reportado voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la droga.

Trastornos de la sangre y sistema linfático: anemia aplásica

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad (p.ej., reacciones anafilácticas, angioedema, urticaria).

Trastornos renales y urinarios: incontinencia urinaria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: neumonitis intersticial.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Asimismo, puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Casasco S.A.I.C. a través de farmacovigilancia@casasco.com.ar.

Sobredosificación

Los efectos incluyen bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y paro cardíaco. Pueden observarse también problemas respiratorios, broncoespasmo, vómitos, lapsos de conciencia y convulsiones generalizadas.

El paciente debe colocarse en posición supina y cuando sea necesario quedar bajo observación y en condiciones de cuidados intensivos. Se pueden administrar los siguientes agentes: Para la bradicardia excesiva, atropina 2 mg IV y para el soporte de la función cardiovascular glucagón 5 a 10 mg IV de pasaje rápido en 30 segundos, seguido de una infusión continua de 5 mg/h o agentes simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina, adrenalina). Si domina la vasodilatación periférica puede ser necesario

administrar adrenalina o noradrenalina con monitoreo continuo, o bien requerir la colocación de un marcapaso transitorio en caso de bradicardia resistente al tratamiento. Para el broncoespasmo, debe administrarse agonistas beta (como aerosol o IV) o aminofilina IV. En el caso de convulsiones se recomienda administrar diazepam IV lento o clonazepam.

En el caso de intoxicación severa con síntomas de shock, se debe continuar el tratamiento con antidotos por un período suficientemente largo de tiempo acorde con la vida media del carvedilol, que es de 7 a 10 horas.

No se han registrado casos de sobredosis con cápsulas de liberación extendida de carvedilol. Se han notificado casos de sobredosis con carvedilol solo o en combinación con otros fármacos. En algunos casos, la cantidad ingerida superó los 1000 miligramos. Los síntomas experimentados incluyeron hipotensión y disminución de la frecuencia cardíaca. Se proporcionó tratamiento de soporte estándar y los pacientes se recuperaron.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten



Presentación

Envases con 30 cápsulas de liberación prolongada.

Fecha de última revisión: Agosto de 2026.

Forma de conservación:

- Conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 42.605

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

 **CASASCO**