Bloqueador alfa e beta-adrenérgico

Forma farmacêutica e apresentação Comprimido 3,125 mg: caixas contendo 15, 30 e 60 Comprimido 6,25 mg: caixa contendo 15, 30 e 60 Comprimido 12,5 mg: caixa contendo 15, 30 e 60 Comprimido 25 mg: caixa contendo 15, 30 e 60



USO ADULTO USO ORAL

| Composição |
|---|
| Cada comprimido contém: |
| carvedilol 3.125 mg |
| excipiente q.s.p.* 1 comp |
| * lactose monoidratada, povidona, crospovidona, sacarose, dióxido de silício, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, água purificada. |
| carvedilol |
| excipiente q.s.p.* |
| carvedilol |
| ferro amarelo, água purificada |
| carvedilol. 12,5 mg excipiente q.s.p. * 1 comp |
| excipiente a.s.p.* |
| * lactose monoidratada, povidona, crospovidona, sacarose, dióxido de silício, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, áqua purificada |
| carvedilol 25 mg |
| excipiente q.s.p.* |
| * lactose monoidratada, povidona, crospovidona, sacarose, dióxido de silício, estearato de magnésio, água |

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

1- AÇÃO DO MEDICAMENTO

0 carvedilol é um antagonista neuro-hormonal de ação múltipla, com propriedades betabloqueadora não seletiva, aflabloqueadora e antioxidante. O carvedilol reduz a resistência vascular periférica por vasodilatação mediada pelo bloquelo afla†, e suprime o sistema reinia-angiotensina-aldosterona devido ao bloquelo bata e suprime os istema reinia-angiotensina-aldosterona devido ao bloquelo bata entrinisea e, como o propranolo), apresenta propriedades estabilizadoras de membrana.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO: Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

PRAZO DE VALIDADE:

PMAZU DE VALIDADE: O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantilo fora do alcance das crianças.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO: carvedillal é um medicamento usado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, da angina do peito e da hipertensão arterial.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO Contraindicações

3. Insous do micromento Contraindicações
Contraindicações
O carvedilo não de ser usado em pacientes com alergia ao carvedilo, por mulheres grávidas e durante a amamentação Existem algumas doenças que não permitem o uso de carvedilo. Seu médico é a pessoa mais contraindica de contraindi

Advertências / Precauções

<u>Insuficiência cardíaça crônica</u> Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer piora da insuficiência cardíaca ou retenção Helites com l'insulación de carvedilol. durante a titulação do carvedilol. edilol deve ser usado com cautela em combinação a digitálicos pois ambas as drogas lentificam a

condução AV. Deve-se ter cautela ao administrar carvedilol a pacientes com *diabetes mellitus*, pois os sinais e sintomas precoces de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados. Em pacientes com insuficiência cardiaca congestiva e diabetes, o uso do carvedilol pode associar-se a piora do control de aflicemia.

<u>Função renal na Insuficiência cardíaca crônica</u>
Deterioração reversivel da função renal foi observada durante o tratamento com carvedilol em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e baixa pressão arterial (PA sistólica < 100mmHg), cardiopatia isquêmica doença vascular difusa e/ou insuficiência renal subjacente.

Doenca pulmonar carvedilo! deve ser usado com cautela em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com componente broncoespástico e que não estejam recebendo medicação oral ou inalatória se o beneficio potencial superar o risco potencial. Em pacientes com tendência a broncoespasmo, pode ocorrer insuficiência respiratória por possivel aumento da resistência das vias aéreas. Usuários de lentes de contato devem lembrar-se da possibilidade de redução do lacrimejamento. carvediloi, como outros betabloqueadores, pode mascarar os sintomas de tireotoxicose.

Reações de hipersensibilidade

Deve-se ter cuidado ao se administrar carvedilol a pacientes com história de reações graves de hipersensibilidade e naqueles submetidos à terapia de dessensibilização, pois os betabloqueadores podem aumentar tanto a sensibilidade aos alérgenos quanto a gravidade das reações anafiláticas.

<u>Cirrurgia e anestesia</u> Deve-se ter cautela em pacientes que serão submetidos a cirurgia, devido aos efeitos sinérgicos inotrópico regativo e hipotensor do carvedilol e drogas anestésicas.

<u>Bradicardia</u> carvedilol pode provocar bradicardia.

<u>Uso concomitante de bloqueadores de canais de cático</u>
Pacientes em terapia concomitante com bloqueadores dos canais de cático do tipo verapamil ou diltiazem ou outra droga antiarritmica, é necessário monitoração cuidadosa do EGG e da pressão arterial.

rmucipais interações Medicamentosas
Como ocorre com outros betabloqueadores, o carvedilol pode potencializar o efeito de outro medicamento com ação hipotensora administrado concomitantemente ou que tenham a hipotensão como possível efeito adverso. Casos isolados de distúrbios da condução tem sido observados quando carvedilol e dilitizare ado administrados concomitantemente. Após administração concomitantemente. Após administração concomitante de digoxina e carvedilol, a concentração plasmática de digoxina aumentou aproximadamente 15%. Recomenda-se monitoração dos níveis de digoxina ao iniciar, ajustar ou descontinuar o carvedilol.

A administração concomitante de clonidina e betabloque de la concentração dos níveis de digoxina ao iniciar, ajustar ou descontinuar o carvedilol.

can veunion.
administração concomitante de clonidina e betabloqueadores pode potencializar os efeitos de hipotensão e dução da frequência cardiaca.

o da inequencia carinaca. los da insulina e de antidiabéticos orais podem ser aumentados. Os sinais e sintomas de hipoglicemia ser mascarados ou atenuados (especialmente taquicardia). Monitoração regular da glicemia é, portanto,

recomendada.

En exessário acutela em pacientes em uso de indutores de oxidases de função mista, como a rifampicina, pois o nivel sérico do carvedilol pode ser reduzido, ou inbidores de oxidases de função mista, como a cimelidina, pois o nivel sérico pode ser aumentado. Entretanto, com base no pequeno efeito da cimelidina sobre os níveis de carvedilol, a probabilidade de interações clinicamente significativas é mínima. Atenção especial aos efeitos sinériçaios inortrópico negativo e hipotensor do carvedilol e drogas anestésicas. Administração concomitante do carvedilol e glicosídeos cardiacos pode prolongar o tempo de condução AV. Pacientes em uso de betabloqueadores e aquentes depletores de catecolaminas (p.e., inibidores da MAO) devem ser observados quanto a sinais de hipotensão e/ou bradicardía severa. Observou-se aumento discreto nas concentrações de ciclosporina após uso de carvedilol em pacientes transplantados renais que sofriam de rejeição vascular crônica.

Gravidez e amamentação

uraviorez e amamentação
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Caso ocorra gravidez durante ou logo agós o tratamento com carvedilol, informe imediatamente a seu médico. O uso de carvedilol não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Devido a reações individuais variáveis (tonturas, cansaço), a capacidade do paciente para dirigir ou operar máquinas pode estar comprometida, principalmente no início do tratamento e após aumentos de doses, modificação de terapias ou em combinação com álcool.

Este medicamento não é recomendado para pacientes com menos de 18 anos de idade. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Hipertensão essencial
Adultos: A dose inicial recomendada é 12,5 mg uma vez ao dia, durante os dois primeiros dias. A seguir, a dose
recomendada é 25 mg uma vez ao día. Se necessário, a dose poderá ser aumentada a intervalos mínimos de duas
semanas até a dose diária máxima recomendada de 50 mg em dose única diária ou dividida em duas doses.

Idosos: A dose inicial recomendada é 12,5 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose poderá ser aumentada a intervalos minimos de duas semanas até a dose diária máxima recomendada de 50 mg em dose única diária ou dividida em duas doses.

Angina do peito
A dose inicial recomendada é 12,5 mg duas vezes ao dia, durante os dois primeiros dias. A seguir, a dose recomendada é 25 mg duas vezes ao dia. Se necessário, poderá ser aumentada a intervalos mínimos de duas semanas até a dose máxima diária recomendada de 100 mg administrada em doses fracionadas (duas vezes ao día). A dose diária máxima recomendada para idosos é 50 mg, administrada em doses fracionadas (duas vezes ao

Insuficiência cardiaca congestiva

A dose deve ser individualizada e uidadosamente monitorada pelo médico durante a fase de titulação.
Para pacientes em uso de digitálicos, diuréticos e inibidores da ECA, as doses dessas drogas devem ser estabilizadas antes de iniciar o tratamento com carveditol.

A dose inicial recomendada é 3,125mg duas vezes ao dia por duas semanas. Se esta dose for tolerada, poderá ser aumentadas subsequentemente, a intervalos mínimos de duas semanas, para 6,25 mg duas vezes ao dia. As doses devem ser aumentadas até o nível máximo tolerado pelo paciente.

2 5 mg duas vezes ao dia a 25 mg duas vezes ao dia. As doses devem ser aumentadas até o nível máximo tolerado pelo paciente.

A dose máxima recomendada é 25 mg duas vezes ao dia para todos os pacientes com IC, leve, moderada que

Lo lerado pelo paciente.

A dose máxima recomendada é 25 mg duas vezes ao uia. As 00ses devem ser aumentadas até o nível máximo tolerado pelo paciente.

A dose máxima recomendada é 25 mg duas vezes ao día para todos os pacientes com IC, leve, moderada ou severa, com peso inferior a 85 kg. En pacientes com IC leve ou moderada com peso superior a 85 kg, a dose máxima recomendada é 50 mg duas vezes ao día.

Se o tratamento com carvediol for desconfilmado por mais de duas semanas, a terapia deverá ser reiniciada com 3,125 mg duas vezes ao día e a titulação realizada conforme as recomendações acima. Siga a orientação de seu médico, respeliando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

5. REAÇÕES ADVERSAS

5. HEAQUES ADVENSAS As reações adversas mais comuns são: tontura, dores de cabeça, cansaço, náuseas e redução dos batimentos cardiacos. Estas reações são passageiras e ocorrem no início do tratamento. Informe ao médico ou cirurgialo-dentista o aparecimento de reações indesejáveis. Alenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança acelláveis para comercialização e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE
 A superdosagem pode causar hipotensão severa, bradicardia, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e parada cardíaca. Problemas respiratórios, broncoespasmo, vômitos, alterações da consciência e convulsões generalizadas também podem ocorrer.

O paciente deverá permanecer deltado e, quando necessário, mantido sob observação e receber cuidados intensivos. Lavagem gástrica ou émese farmacologicamente induzida podem ser usadas logo após a ingestão.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
 carvedilol é um antagonista neuro-hormonal de ação múltipla, com propriedades betabloqueadora não seletiva, aflabloqueadora e antioxidante. O carvedilol reduz a resistência vascular periférica por vasodilatação mediada pelo bloqueio alfa, e suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona devido ao bloqueio beta: retenção idirica é, portanto, uma ocorreficia rara. O carvedilol não apresenta atividade simpatomimética intrinseca e, como o propranolol, apresenta propriedades estabilizadoras de membrana.

O carvedilol é uma mistura racémica de 2 estereoisómeros. Em animais, ambos os enantiómeros apresentam propriedades bloqueadoras de receptores alfa-adrenérgicos. Em animais, ambos os enantiómeros apresentam propriedades bloqueadoras de receptores alfa-adrenérgicos. As propriedades bloqueadoras do receptor beta-adrenérgico não são seletivas para os receptores beta, e beta, e estão associadas ao enantiômero lo quarquefilol de um potater as entire as entires de características.

O carvedilol de um potater as entires de características de caracte

levorrotatório do carvedilol.

O carvedilol é um potente antioxidante e neutralizador de radicais de oxigênio, demonstrado por estudos em animais, in vitro e in vivo, e em vários tipos de células humanas, in vitro. O carvedilol exibe efeito antiproliferativo nas células musculares lisas de vasos de humanas e efeitos protetores de órgados. O carvedilol não exerce efeitos adversos no perfil lipídico. A relação HDL/LDL se mantém normal.

<u>Absorção</u> Após administração oral, o carvedilol é rapidamente absorvido. A concentração sérica máxima é alcançada em arroximadamente 1 hora.

<u>Distribuição</u>

O carvedilol é altamente lipofilico; aproximadamente 98%-99% do carvedilol se liga às proteínas plasmáticas; o volume de distribuição é de aproximadamente 2 L/kg¹.

Metabolismo
O carvedilol é extensamente metabolizado no fígado, principalmente por reações de glucuronidação, a diversos metabolitos que são eliminados principalmente pela bile. O efeito de primeira passagem após administração coral é cerca de 60-75%. Desmetilação e hidroxilação do anel fenólico produzem três metabolitos com atividade betabloqueadora. Comparados ao carvedilol, os três metabólitos exibem atividade vasodilatadora fraca. Dois metabólitos do carvedilol são antioxidantes extremamente potentes (30 a 80 vezes mais potentes que o

Carvedilol)*.

Eliminação
A mela-vida de eliminação média do carvedilol é de aproximadamente 6 horas. O clearance plasmático é de 500-700 ml/min. A eliminação é primariamente biliar sendo as fezes, a principal via de excreção. Menor fração é eliminada pelos rins na forma de metabólitos. E improvável que ocorra acúmulo do carvedilol durante o tratamento prolongado, se usado conforme recomendado.

A biodisponibilidade absoluta do carvedilol de de aproximadamente 25%. Alimentos não alteram a extensão da biodisponibilidade, embora aumentem o tempo para atingir a concentração plasmática máxima ¹.

O fluvo sanguineo e a filtração glomerular mantiêm-se preservados durante a terapia crônica com carvedilol. Em pacientes com insuficiência renal e hipertensão, a área sob a curva da concentração plasmática-lempo, a meia-vida de eliminação e a concentração plasmática máxima não se alteram significativamente. A excreça o renal de droga inalterada diminui em pacientes com insuficiência renal, embora não ocorram modificações significativas nos parâmetros farmacocinéticos. O carvedilol não é eliminado durante diálise, pois não atravessa a membrana de diálise, provavelmente devido à sua elevada ilgação às proteinas do plasma. carvedilol é eficaz em pacientes com hipertensão de origem renal, insuficiência renal crônica, sob diálise ou após transplante renal!

Em pacientes com cirrose hepática, a biodisponibilidade pode aumentar em até 80%, por redução do efeito de primeira passagem. Portanto, é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática clinicamente manifesta.

primeira passagem. Portanto, è contratituicado em pacientes de fiel de facta pela idade. Os dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com menos de 18 anos de idade são limitados. Em pacientes com menos de 18 anos de idade são limitados. Em pacientes hipertensos e portadores de diabetes tipo 2, não se observou influência do carvedilol na glicemia de jejum ou pos-prandial, nos níveis de hemoglobina glicosilada ou necessidade de se alterar a dose dos agentes antidiabéticos. Nos pacientes com resistência à insulina, o carvedilol melhorou a sensibilidade à

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruffolo PR, Gellai M, Hieble JP, Willete RN, Nichols AJ. The pharmacology of carvedilol Eur J Clin Pharmacol 1990; 38 (Suppl 2): 82-88. (CDS Vs 1.0)

RESULTADOS DE EFICÁCIA

<u>Eficácia em hipertensão</u> o carvedilol reduz a pressão arterial em pacientes hipertensos pela combinação do bloqueio beta a vasodilatação medida por bloqueio alfa. A redução da pressão não se associa a aumento da resistência periférica total. conforme observado com os agentes betabloqueadores puros². A frequência cardiaca é discretamente reduzida. O fluxo sanguineo renal se mantêm preservadas. O carvedilol mantêm o volume sistôtico e reduz a resistência periférica total. O fluxo sanguineo para diversos órgãos e leitos vasculares é preservado 2.3. <u>Eficácia na angina do peito</u>: em pacientes com doenca arterial coronária, o carvedilol demonstrou efeitos

vasculares é preservado 2.3. <u>Eficácia na angina do peito</u>: em pacientes com doença arterial coronária, o carvedilol demonstrou efeitos antiisquemicos (melhora do tempo total de exercício, tempo para depressão de 1mm do segmento ST e início de angina)^{1,5}- O carvedilol reduz significativamente a demanda de oxigênio pelo miocárdio e a hiperatividade simpática. Tambem reduz a pré (pressão de artéria pulmonar e de capilar pulmonar) e a pós-carga⁴. <u>Eficácia em insuficiência cardiaca</u>: o carvedilol reduz significativamente a mortalidade por todas as causas e a necessidade de hospitalização por motivo cardiovascular. O carvedilol promove aumento da fração de ejeção e melhora dos sintomas em pacientes com insuficiência cardiaca de etiologia isquêmica e não isquêmica ⁶⁻⁸.

3. INUTAÇUES:
1. INUTAÇUES:
1. INUTAÇUES:
1. Intipicaterisa anterial:
o carvedilol é indicado para tratamento de hipertensão arterial, isoladamente ou em associação a outros agentes anti-hipertensivos, especialmente diuréticos tiazidicos.
Angina do peito, o carvedido demonstrou eficacia cilinica no controle das crises de angina do peito.
Dados preliminares de estudos indicaram eficácia e segurança do uso do carvedilol em pacientes com angina instalye i siguemia silenciosa do milocárdio.

instável e isquemia silenciosa do miocárdio.
Insuficiência Cardiaca Congestiva: carvedilol é indicado para tratamento de pacientes com insuficiência cardiaca congestiva leve, moderada e grave, de etiologia isquémica e não isquémica. Em adição à terpaia padrão (inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos e digital opcional), o carvedilol demonstrou reduzir a morbidade (hospitalizações cardiovasculares e melhora do bem estar do paciente) e a mortalidade, bem como a progressão da doença ⁹⁻¹⁶.

Pode ser usado como adjunto à terapia padrão, em pacientes incapazes de tolerar inibidores da ECA e também em pacientes que não estejam recebendo tratamento com digitálicos, hidralazina ou nitratos ⁸⁻¹¹.

De acordo como os resultados de um estudo (Copernicus) ¹⁶, o carvedilol é eficaz e bem tolerado em pacientes com insuficiência cardiaca crônica grave.

REFERÈNCIAS BIBLIOGRÀFICAS

2. Destrepren J. Storstein I. Kalberg BE, Tiblin G. Quality of life hypertensive patients treated either with carvedilol or enalapril. Blood Pressure 1996; 5: 41-49, (CDS Vs.1.0)

3. Bertolotti [G. Angelino E, Zotti E, DeCesaris R. A multicenter, double-blind, randomized parallel study of quality of life and blood pressure control in hypertensive patients treated with carvedilol or atenolol or enalapril. High Blood Press Cardiovase Prev 1995; 4: 216-224. (CDS Vs.1.0)

4. Hauf-Zachariou K, Blackwood RZ, Gunawardena A, O'Donnell JG, Garnham S, Pfarr E carvedilol versus verapamil in stable angina: a multicenter trail. Eur J Clin Pharmacol 1997;52: 95-100. (CDS Vs.1.0)

5. Van der Does R, Hauf-Zachariou U, Pfarr E, Hotbridge W, König S, Griffiths M, Lahiri A. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina: and J Cardiol 1999; 83, 643-649. (CDS Vs.1.0)

6. Das Gupta P, Broadhurst P Raftery FB, Lahiri A, Value of carvedilol reconsolitie has enable for the stability of the consolities have feeling the consolities have feeling the consolities and feeling the consolities have feeling the consolities and feeli

(CDS Vs 1.0) 6- Das Gupta P, Broadhurst P, Raftery EB, Lahiri A. Value of carvedilol in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 66:1118-1123. (CDS Vs 1.0) 7- Wenty, and er Does R, Schränder R, Landgraf H, Rober G, Acute hemodynamic of the vasodilating and beta-blocking agent, carvedilol, in comparison to propranolol. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10 (Suppl 11): 147-150. (CDS Vs 1.0)

ÁREA

APROVAÇÃO DE ARTE FINAL VIST0 Deseny, Embalagem Depto. Marketing Desenv. Galênico Registro de Produto

Código do Material: 089476

Programa:QuarkXpress 9.2.1 (MAC) Dimensões:.....180 x 295 mm Prova nº: ..04final Material:Papel sulfite 56 g/m² 26/06/12 Designer: ANA PAULA Cor Pantone: ..2757 C Nº da Arte:BU-2230 Legrand LAETUS:.....351



8- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect or carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-1355.

8- Packer M, Bristow MH, Collin Jr., Collica MD, Ling CS, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kindal V, Udelson JE, Klaphotzs M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz ME, Lejemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH. Double-blind controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE trial. Circulation 1996; 94: 2793-2799. (CDS Vs 1.0)

10- Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gibbert EM, Cohn JN, Fowler MB, Kruger SK, Hershberger S, Uretsky BF, Bowers JA, Sackner-Bernstein JD, Young ST, Holcslaw TL, Lukas MA, carvedilol inhibits clinical progressions in patients with mild symptoms of heart failure. Circulation 1996; 94: 2800-2806. (CDS Vs 1.0)

11- Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, Cloucci W, Bristow MR, Packer M. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. J Cardiac Failure 1997; 3: 173-1178. (CDS Vs 1.0)

12- Metra M, Nardi M, Giubbini R, Del Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercisehemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1994; 42: 1678-1687. (CDS Vs 1.0)

13- Olsen SL, Gilbert EM, Renlund OG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Penn J, Medina N, Yushak M, Horn Lendon SM, Coll Control to PR. (CDS Vs 1.0)

13- Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1225-1231. (CDS Vs1).

14- Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, Medina N, Yushak M, Horn E, Katz SD, Levin HR, Neuberg GW, DeLong G, Packer M. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in severe chronic heart failure. Circulation 1995; 92: 1499-1506. (CDS Vs. 10).

15- Sharpe N for the Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group Effects of carvedilol, a vasodilator-beta-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Circulation 1995; 92: 212-218. (CDS Vs. 1.0).

16- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL,-Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. Group. Effect of carvedilol or he morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective andomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002 Oct 22:106(17):2194-9.

4- CONTRAINDICAÇÕES:

4- CONTRAINDICAÇOES:
O carvedillo f contraindicado em pacientes com: hipersensibilidade conhecida ao carvedilol ou a qualquer dos componentes do produto; insuficiência cardiaca descompensada, que exija terapia inotrópica intravenosa; insuficiência hepática clinicamente manifesta. Como com qualquer outro betabloqueador, carvedillol não dever usado em pacientes com asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com componente broncoespastico; bloquelo AV de segundo ou terceiro grau; brodiacidad severa (-50 bpm); sindrome do nó sinaul (incluindo bloqueio sinoatrial); choque cardiogênico; hipotensão severa (pressão arterial sistólica <85 mmHg).</p>

5- MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de usar: vide Posologia Cuidados de conservação depois de aberto: Manter à temperatura ambiente (15 C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto)

<u>Duração do tratamento</u> O tratamento com **carvedilol** é normalmente prolongado e não deverá ser interrompido abruptamente, mas gradualmente reduzido a intervalos semanais, particularmente em pacientes com doença arterial coronária concomitante

concomitante. Hipertensão essencial Hipertensão de Sesencial Hipertensão de Sesencial Adultos: A dose inicial recomendada é 12,5 mg uma vez ao dia, durante os dois primeiros dias. A seguir, a dose recomendada é 25 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose poderá ser aumentada a intervalos minimos de duas semanas até a dose diária máxima recomendada de 50 mg em dose unica diária ou dividida em duas doses (<u>Josos</u> A dose inicial recomendada é 12,5 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose poderá ser aumentada a intervalos minimos de duas semanas até a dose diária máxima recomendada de 50 mg em dose única diária ou dividida em duas doses.

ou dividida em duas doses.
Annina do petet

A dose inicial recomendada é 12.5 mg duas vezes ao dia, durante os dois primeiros dias. A seguir, a dose recomendada é 25 mg duas vezes ao dia. Se necessário, poderá ser aumentada a intervalos mínimos de duas semanas até a dose máxima diária recomendada de 100 mg administrada em doses fracionadas (duas vezes ao dia).
A dose diária máxima recomendada para idosos é 50 mg, administrada em doses fracionadas (duas vezes ao dia).
Insuficiência cardiaca consessi e cuidadosamente monitorada pelo médico durante a fase de titulação.
Para pacientes em uso de digitalicos, diuréticos e inibidores da ECA, as doses dessas drogas devem ser estabilizadas antes de iniciar o tratamento com carveditol.
A dose inicial recomendada é 3.125mg duas vezes ao dia por duas semanas. Se esta dose for tolerada, poderá ser aumentada subsequentemente, a intervalos mínimos de duas semanas, para 6,25 mg duas vezes ao dia, 12.5 mg duas vezes ao dia. As doses mícalm se vezes ao dian e 25 mg duas vezes ao dia la so doses devem ser aumentadas até o nível máximo tolerado pelo paciente.

12,5 mg duas vezes ao dia e 25 mg duas vezes ao dia. As doses devem ser aumentadas até o nível máximo tolerado pelo paciente.

A dose máxima recomendada é 25 mg duas vezes ao dia para todos os pacientes com IC, leve, moderada ou severa, com peso inferior a 85 kg. Em pacientes com IC leve ou moderada com peso superior a 85 kg. a dose máxima recomendada é 50 mg duas vezes ao dia.

Antes de cada aumento de dose, o paciente deve ser avaliado pelo médico quando a sintomas de vasodilatação ou piora da insuficiência cardiaca. A piora transitória da insuficiência cardiaca ou a retenção de líquidos deve ser tratada com aumento da dose do diurético. Ocasionalmente, pode ser necessário reduzir a dose ou descontinuar temporariamente o tratamento com carvedilol. Se o tratamento com carvedilol. Se o tratamento com carvedilol for descontinuado por mais de duas semanas, a terapia deverá ser reiniciada com 3 125mg duas vezes ao dia e a titulação realizada conforme as recomendações acima. Sintomas de vasodilatação podem ser tratados inicialmente pela redução da dose do diurético. Se persistirem, a dose do inibidor da ECA, se usado, deverá ser reduzida, seguida, por redução da dose do carvedilo. Se necessário. A dose de carvedilol não deverá ser aumentada até que os sintomas de piora da insuficiência cardiaca ou de vasodilatação estejam establizados.

A segurança e eficácia do carvedilol aínda não foram estabelecidas em pacientes abaixo de 18 anos. carvedilol não necessariamente deve ser ingerido junto a alimentos, entretanto, em pacientes com insuficiência cardiaca, deverá ser administrado com alimentos para reduzir a velocidade de absorção e diminuir a incidência de efeitos ortostáticos.

condução AV. Dabatetes
Deve-se ter cautela ao administrar carvedilol a pacientes com diabetes mellitus pois os sinais e sintomas
precoces de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados. Em pacientes com insuficiência cardiaca
congestiva e diabetes, o uso do carvedilol pode associar-se a piora do controle da glicemia. Portanto,
monitoração regular da glicemia ê necessária nos diabeticos quando carvedilol for iniciado ou titulado e a
terapia hipoglicemiante ajustada adequadamente.

terapia hipoglicămiante ajustada adequaoamenue. Euroda prend Purcal prend Deterioração reversivel da função renal foi observada durante tratamento com carvedilol em pacientes com insufficiência cardiaca congestiva e baka pressão arterial (PA sistólica < 100 mmHg), cardiopatia isquêmica, doença vascular difusa e/ou insuficiência renal subjacente. Nesses pacientes, a função renal deve ser monitorada durante a titulação do carvedilol. Descontinuar a medicação ou reduzir a dose caso ocorra piora da função renal

função renal.
Deneça pulmonar obstrutiva crônica
carvedifol deve ser usado com cautela em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com
componente broncoespástico e que não estejam recebendo medicação oral ou inalatória se o beneficio
potencial superar o risco potencial. Em pacientes com tendência a broncoespasmo, pode ocorrer insuficiência
respiratória por possível aumento da resistência das vias aéreas. Os pacientes devem ser monitorados
cuidadosamente durante o inicio e titulação de carvedifol e a dose de carvedifol reduzida se for observado
broncoespasmo durante o tratamento.

broncoespasmo durante o tratamento. Lentes de contato

Usuários de lentes de contato devem lembrar-se da possibilidade de redução do lacrimejamento.

Descontinuação do tratamento

O tratamento com carvedilol não deve ser descontinuado abruptamente, principalmente em pacientes com cardiopatia isquêmica. A retirada do carvedilol nesses pacientes deve ser gradual (ao longo de 2 semanas).

Tireotoxicose

<u>carvedilol</u>, como outros betabloqueadores, pode mascarar os sintomas de tireotoxicose.

carvedilol, como outros betabloqueadores, pode mascarar os sintomas de tireotoxicose. Reações de hipersensibilidade de ministrar carvedilol a pacientes com história de reações graves de hipersensibilidade e naqueles submetidos à terapia de dessensibilização, pois os betabloqueadores podem aumentar tanto a sensibilidade aos alérgenos quanto a gravidade das reações anafiláticas. Pacientes com história de psoríase associada a tratamento com betabloqueadores só deverão tomar carvedilol após se considerar o risco-beneficio. Feocromocitoma Em pacientes com feocromocitoma, deve-se iniciar um agente alfabloqueador antes do uso de qualquer betabloqueador. Apesar de carvedilol exercer atividade tanto alfa quanto betabloqueadora, não existe experiência do uso nestes casos. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar carvedilol a pacientes com suspeita de feocromocitoma.

Angina variante de Prinzmetal Betabloqueadores não seletivos podem provocar dor torácica em pacientes com angina variante de Prinzmetal. Não há experiência clínica com carvedilol nesses pacientes, apesar de sua atividade alfabloqueadora poder prevenir esses sintomas. Entretanto, deve-se ter cautela ao se administrar carvedilol a pacientes com suspeita de angina variante de Prinzmeta.

De diljula variante de l'interneau.

Doença vascular periférica
carvedifol deve ser usado com cautela em pacientes com doença vascular periférica, pois os betabloqueadores
podem precipitar ou agravar os sintomas de insuficiência arterial. Em pacientes com distúrbios circulatórios
periféricos (fenômeno de Raynaud) poderá ocorrer exacerbação dos sintomas.

<u>Cirurgia e anestesia</u> Deve-se ter cautela em pacientes que serão submetidos a cirurgia, devido aos efeitos sinérgicos inotrópico negativo e hipotensor do carvedilol e drogas anestésicas.

<u>Bradicardia</u> carvedilol pode provocar bradicardia. Se a frequência cardíaca para menos de 55 batimentos por minuto, a se do carvedilol deve ser reduzida

Bloqueadores do canal de cálcio
Pacientes en teraja concomitante com bloqueadores dos canais de cálcio do tipo verapamil ou diltiazem ou outra droga antiarritmica, é necessário monitoração cuidadosa do EGG e da pressão arterial.

Gestação e lactação Categoria de Gestação C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não há experiência clínica adequada com carvedilol em mulheres grávidas. Betabloqueadores reduzem a perfusão placentária, podendo resultar em morte fetal intra-uterina e parto prematuro. Além disso, efeitos adversos (hipoglicemia e bradicardia) podem ocorrer no feto e no recém-nascido. Existe risco aumentado de complicações cardiacas e pulmonares no recém-nascido. Estudos mostraram que carvedilol não possui efeitos teratogênicos. O carvedilol não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os beneficios potenciais instificiuem o risco potencia.

justiniquem o risco potencial. O carvedifol e seus metabólitos são excretados no leite. Embora se desconheça se o carvedifol é excretado no leite humano, amamentação não é recomendada durante a administração de **carvedifol.**

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas Devido a reações individuais variáveis (tonturas, cansaço), a capacidade do paciente para dirigir ou operar máquinas pode estar comprometida, principalmente no início do tratamento e após aumentos de doses, modificação de terapias ou em combinação com álcool

8- USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

Pacientes 100008
A idade não possui efeito significativo na farmacocinética do carvedilol em pacientes hipertensos não foi afetada pela idade. Um estudo em pacientes idosos hipertensos demonstrou que não há diferença no perfil dos efeitos adversos comparados com pacientes mais jovens. Outro estudo que incluiu pacientes idosos com doença arterial coronária demonstrou não haver diferença nos efeitos relatados vs os relatados por pacientes

9- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como coorre com outros betabloqueadores, **carvedilol** pode potencializar o efeito de outro medicamento com ação hipotensora administrado concomitantemente (ex., antagonistas de receptores alfa₁) ou que tenham a hipotensão como possível efeito adverso.

hípotensão como possível efeito adverso. Casos isolados de distúrbios da condução (raramente com comprometimento hemodinâmico) têm sido observados quando carvedilol e dilitazem são administrados concomitantemente. Portanto, como com outros betabloqueadores, deve-se realizar monitoração cuidadosa do ECG e da pressão arterial ao se administrar concomitantemente bloqueadores dos canais de cálcio do tipo verapamil ou dilitazem ou drogas antiarritmicas classe I. Essas drogas não devem ser administradas por via venosa concomitantemente. Após administração concomitante de digoxina e carvedilol, a concentração plasmática de digoxina aumentou aproximadamente 15%. Recomenda-se monitoração dos niveis de digoxina ao iniciar, ajustar ou descontinuar o carvedilol.

o carvedilol. A administração concomitante de clonidina e betabloqueadores pode potencializar os efeitos de hipotensa redução da frequência cardíaca. Ao se descontinuar com carvedilol e clonidina, o carvedilol deverá ser descontinuado primeiro, alguns dias antes da redução gradual da dose de clonidina. O carvedilol deverá ser descontinuado primeiro, alguns dias antes da redução gradual da dose de clonidina. Os efeitos da insulina e de antidiabéticos orais podem ser aumentados. Os sínais e sintomas de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados (especialmente taquicardia). Monitoração regular da glicemia é portanto, recomendada.

o cautela em pacientes em uso de indutores de oxidases de função mista, como a rifampicina, poi:

É necessário cautela em pacientes em uso de indutores de oxidases de função mista, como a rifampicina, pois o nível sérico do carvedilol pode ser reduzido, ou inibidores de oxidases de função mista, como a cimetidina, pois o nível sérico pode ser aumentado. Entretanto, com base pequeno efeito da cimetidina sobre os níveis de carvedilol, a probabilidade de interações clinicamente significativas é mínima. Atenção especial aos efeitos sinérgicos inotrópico negativo e hipotensor do carvedilol e drogas anestésicas. Administração concomitante do carvedilol e glicosídeos cardiacos pode prolongar o tempo de condução AV. Pacientes em uso de betabloqueadores a agentes depletores de catecolaminas (p.e., inibidores da MAO) devem ser observados quanto a sinais de hipotensão e/ou bradicardia severa.

Observou-se aumento discreto nas concentrações mínimas de ciclosporina após uso de carvedilol em pacientes transplantados renais que sofriam de rejeição vascular crônica. Em 30% dos pacientes foi necessário redução da dose de ciclosporina (em cerca de 20%). Devido à variabilidade interindividual no ajuste necessário dose, recomenda-se monitoração das concentrações de ciclosporina após introdução do carvedilol e ajuste da dose de ciclosporina caso necessário.

10- REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

O perfil de reações adversas associadas ao uso de **carvedilo!** no tratamento da hipertensão e da angina do peito é semelhante ao observado na insuficiência cardíaca crônica; entretanto, a incidência dos efeitos adversos nesses pacientes é menor. A frequência de reações adversas não é dependente da dose, com exceção de tonturas, alterações visuais e bradicardia.

Sistema nervoso central
Comuns: tonturas, cefaleia e fadiga, geralmente leves e no início do tratamento
Raros: humor deprimido, distúrbios do sono, parestesia.

Sistema cardiovascular Comuns: bradicardia, hipotensão postural. Raros: sincope, distúrblos da circulação periférica (extremidades frias, exacerbação da claudicação intermitente e fenômeno de Raynaud), angina do peito, bloqueio AV, edema periférico, sintomas de

Sistema respiratório Comuns: asma/dispneia Raros: obstrução nasal neia em pacientes com predisposição.

Comuns: desconforto gastrintestinal (náuseas, dor abdominal e diarréia). Raros: vômitos, obstipação intestinal. Pele e anexos

Raros: reações cutâneas (p.e., exantema alérgico, urticária, prurido); lesões psoriásicas podem ocorrer ou serem exacerbadas. Hematología e Bioquímica Raros: trombocitopenia e leucopenia, aumento de transaminases (TGO, TGP e Gama-GT)

metabolismo Hiperglicemia, hipoglicemia e deterioração do controle da glicose em pacientes com diabetes mellitus preexistente. Hipercolesterolemia. nperconesterolemia. riedade betabloqueadora, é possível que *diabetes mellitus* latente se manifeste, que *diabetes*

manifesto se agrave e que a contra-regulação da glicose seja inibida. Pacientes com insuficiência cardíaca podem, ocasionalmente, desenvolver aumento do peso corporal.

Dor nas extremidades, distúrbios visuais e irritação ocular, redução do lacrimejamento, secura da boca distúrbios da micção, impotência sexual. Raros: insuliciência renal e alterações da função renal em pacientes com doença vascular difusa e/ou comprometimento da função renal.

Experiência pós-marketing Foram reportados casos isolados de incontinência urinária em mulheres, os quais foram resolvidos com a

uescomunuação da medicação. Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

11- SUPERDOSE

pode causar hipotensão severa, bradicardia, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e Problemas respiratórios, broncoespasmo, vômitos, alterações da consciência e convulsões

A superiousajem i poder acusta i inporientad severa, infanciaroua, insuincientad acutuada, circique teardiorgemor e parada cardidica. Problemas respiratórios, broncespasmo, vómitos, alterações da consciência e convulsões generalizadas também podem ocorrer.

O paciente poderá permanecer deitado e, quando necessário, mantido sob observação a receber cuidados intensivos. Lavagem gástrica ou demees farmacologicamente induzida podem ser usadas logo após ingestão. Pode-se administrar: atropina 0,5mg a 2mg IV (bradicardia excessiva); glucagon 1 a 10mg IV, seguido de 2 a 2,5mg/hora em infusão contíniua (suporte à função cardiovascular); simpatomineticos (dobutamina, soprenalina, adrenalina) em doses de acordo com o peso corporal e respostas. Havendo necessidade de efeito inotrópico positivo, imbidores da fosfodiesterase, p.e., milrinona, devem ser considerados. Se prevalecer vascodilatação periférica, pode ser necessário administrar adrenalina ou noradrenalina com monitoração continua das condições circulatórias. Na bradicardia resistente à terapia, indica-se marcapasso artificial. No broncoespasmo, beta-simpatomiméticos (aerossol ou IV) ou aminofilina IV devem ser administrados. Nas convulsões, recomenda-se infusão lenta de diazepam ou clonazepam. Nos casos de intoxicação grave, com choque, o tratamento de suporte deve ser contínuo, por período de tempo sufficientemente longo, pois se espera que ocorra prolongamento da meia-vida de eliminação e redistribuição do carvedilol de compartimentos mais profundos. A duração da terapia de superdosagem e deverá ser mantida até a estabilização da condição do paciente.

se indimute que a estatunização da condição do paciente.

Foram relatados casos de superdosagem com carveditol isoladamente ou em combinação com outros medicamentos. As quantidades ingeridas nesses casos excederam 1000 miligramas. Os sintomas incluiram diminiução da pressão arterial e da frequência cardiaca. Os indivíduos se recuperaram após tratamento de suporte.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: nº 1.6773.0373

Farm. Resp.: Dr. Alexandre Leandro Seixas CRF-SP nº 41.501

Registrado por: LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08. Bairro Chácara Assay CEP 13186-901 - Hortojândia/SP CNPJ: 05.044.984/0001-26 - INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A - Hortolândia - SP

"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho







