

8- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-1355. (CDS Vs 1.0)

9- Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kindal V, Udelson JE, Klapsholz M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz NE, 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, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, Krueger SK, Hershsberger 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, Colucci W, Bristow MR, Packer M. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. J Cardiac Failure 1997; 3: 173-179. (CDS Vs 1.0)

12- Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei 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; 24: 1678-1687. (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 1.0)

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, Tendersa M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002 Oct 22;106(17):2194-9.

4- CONTRAINDICAÇÕES:
O **carvedilol** é contraindicado em pacientes com: hipersensibilidade conhecida ao carvedilol ou a qualquer dos componentes do produto; insuficiência cardíaca descompensada, que exija terapia inotrópica intravenosa; insuficiência hepática clinicamente manifesta. Como com qualquer outro betabloqueador, **carvedilol** não deve ser usado em pacientes com asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com componente broncoespástico; bloqueio AV de segundo ou terceiro grau, bradicardia severa (<50 bpm); síndrome do nó sinusal (incluindo bloqueio sinotrial); choque cardiogênico; hipotensão severa (pressão arterial sistólica <65 mmHg).

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).

6 – POSOLOGIA
Duração do tratamento
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.
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 dia. 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 mínimos 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 dia). A dose diária máxima recomendada para idosos é 50 mg, administrada em doses fracionadas (duas vezes ao dia).
Insuficiência cardíaca congestiva
A dose deve ser individualizada e cuidadosamente 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 **carvedilol**.
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 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 cardíaca. A piora transitória da insuficiência cardíaca 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 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 carvedilol, se necessário. A dose de **carvedilol**, não deverá ser aumentada até que os sintomas de piora da insuficiência cardíaca ou de vasodilatação estejam estabilizados.
A segurança e eficácia do carvedilol ainda não foram estabelecidas em pacientes abaixo de 18 anos.
carvedilol não necessariamente deve ser ingerido junto a alimentos; entretanto, em pacientes com insuficiência cardíaca, deverá ser administrado com alimentos para reduzir a velocidade de absorção e diminuir a incidência de efeitos ortostáticos.

7- ADVERTÊNCIAS
Insuficiência cardíaca congestiva
Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer piora da insuficiência cardíaca ou retenção hídrica durante a titulação do carvedilol. Caso isso ocorra, a dose do diurético deve ser aumentada e a dose de **carvedilol** não deve ser aumentada até se atingir novamente a estabilidade clínica. Ocasionalmente, pode ser necessário reduzir a dose do carvedilol ou descontinuí-lo temporariamente. Tais episódios não impedem o sucesso de titulação subsequente de **carvedilol**.
O carvedilol deve ser usado com cautela em combinação a digitálicos, pois ambas as drogas lentificam a condução AV.
Diabetes
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 cardíaca congestiva e *diabetes*, o uso do carvedilol pode associar-se a piora do controle da glicemia. Portanto, monitoração regular da glicemia é necessária nos diabéticos quando **carvedilol** for iniciado ou titulado e a terapia hipoglicemiante ajustada adequadamente.
Função renal
Deterioração reversível da função renal foi observada durante tratamento com carvedilol em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e baixa 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.
Doença pulmonar obstrutiva crônica
carvedilol 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 benefício 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 início e titulação de **carvedilol** e a dose de carvedilol reduzida se for observado 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
carvedilol, 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.
Psoríase
Pacientes com história de psoríase associada a tratamento com betabloqueadores só deverão tomar carvedilol após se considerar o risco-benefício.
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 Prinzmetal.
Doença vascular periférica
carvedilol 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.
Cirurgia e anestesia
Deve-se ter cautela em pacientes que serão submetidos a cirurgia, devido aos efeitos sinérgicos inotrópico negativo e hipotensor do carvedilol e drogas anestésicas.
Bradicardia
carvedilol pode provocar bradicardia. Se a frequência cardíaca para menos de 55 batimentos por minuto, a dose do carvedilol deve ser reduzida.
Bloqueadores do canal de cálcio
Pacientes em terapia concomitante com bloqueadores dos canais de cálcio do tipo verapamil ou diltiazem ou outra droga antiarrítmica, é necessário monitoração cuidadosa do ECG 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 cardíacas 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 benefícios potenciais justifiquem o risco potencial.
O carvedilol e seus metabólitos são excretados no leite. Embora se desconheça se o carvedilol é excretado no leite humano, amamentação não é recomendada durante a administração de **carvedilol**.

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
Vide seção *Posologia e Características Farmacológicas – Farmacocinética*

Pacientes idosos
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 comparado 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 mais jovens.

9- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Como ocorre 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.
Casos isolados de distúrbios da condução (raramente com comprometimento hemodinâmico) têm sido observados quando carvedilol e diltiazem 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 diltiazem ou drogas antiarrítmicas 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 níveis de digoxina ao iniciar, ajustar ou descontinuar o carvedilol.
A administração concomitante de clonidina e betabloqueadores pode potencializar os efeitos de hipotensão e 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.
Os efeitos da insulina e de anti-diabéticos orais podem ser aumentados. Os sinais e sintomas de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados (especialmente taquicardia). Monitoração regular da glicemia é portanto, recomendada.
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 cardíacos pode prolongar o tempo de condução AV. Pacientes em uso de betabloqueadores e agentes depletos 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 da dose, recomenda-se monitoração das concentrações de ciclosporina após introdução do carvedilol e ajuste da dose da ciclosporina caso necessário.

10- REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
O perfil de reações adversas associadas ao uso de **carvedilol** 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: síncope, distúrbios da circulação periférica (extremidades frias, exacerbação da claudicação intermitente e fenômeno de Raynaud), angina do peito, bloqueio AV, edema periférico, sintomas de insuficiência cardíaca.
Sistema respiratório
Comuns: asma/dispnéia em pacientes com predisposição.
Raros: obstrução nasal.
Sistema gastrointestinal
Comuns: desconforto gastrointestinal (náuseas, dor abdominal e diarreia).
Raros: vômitos, obstipação intestinal.
Pele e anexos
Raros: reações cutâneas (p.e., exantema alérgico, urticária, prurido); lesões psoriásicas podem ocorrer ou serem exacerbadas.
Hematologia 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. Hipérlcolesterolemia.
Devido à propriedade 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.
Outros
Dor nas extremidades, distúrbios visuais e irritação ocular, redução do lacrimejamento, secura da boca, distúrbios da micção, impotência sexual.
Raros: insuficiência 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 descontinuação 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
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 poderá permanecer deitado e, quando necessário, mantido sob observação a receber cuidados intensivos. Lavagem gástrica ou êmese 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 contínua (suporte à função cardiovascular); simpatomiméticos (dobutamina, isoprenalina, adrenalina) em doses de acordo com o peso corporal e resposta. Havendo necessidade de efeito inotrópico positivo, inibidores da fosfodiesterase, p.e., milrinona, devem ser considerados. Se prevalecer vasodilatação periférica, pode ser necessário administrar adrenalina ou noradrenalina com monitoração contínua 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 suficientemente 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 suporte/antídotos depende da severidade da superdosagem e deverá ser mantida até a estabilização da condição do paciente.
Foram relatados casos de superdosagem com carvedilol isoladamente ou em combinação com outros medicamentos. As quantidades ingeridas nesses casos excederam 1000 miligramas. Os sintomas incluíam diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca. 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. Prouença, km 08, Bairro Chácara Assay
CEP 13186-901 - Hortolândia/SP
CNP.J: 05.044.984/0001-26 - INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A - Hortolândia - SP

“Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho”



LAETUS-361 / BU-2230