

carvedilol

Bloqueador alfa e beta-adrenérgico**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome do produto:** Coreg®**Nome genérico:** carvedilol**Forma farmacêutica, via de administração e apresentações:**

Comprimidos simples de 3, 125, 6,25, 12,5 ou 25 mg. Uso oral. Caixa com 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO**Composição**

Cada comprimido contém:

Princípio ativo: carvedilol 3,125 mg*Excipientes:* lactose, sacarose, povidona K25, crospovidona, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio e óxido de ferro vermelho.*Princípio ativo:* carvedilol 6,25 mg*Excipientes:* lactose, sacarose, povidona K25, crospovidona, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio e óxido de ferro amarelo.*Princípio ativo:* carvedilol 12,5 mg*Excipientes:* lactose, sacarose, povidona K25, crospovidona, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.*Princípio ativo:* carvedilol 25 mg*Excipientes:* lactose, sacarose, povidona K25, crospovidona, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Coreg® é um antagonista neuro-hormonal de ação múltipla, com propriedades betabloqueadora não seletiva, alfabloqueadora e antioxidante. O carvedilol reduz a resistência vascular periférica por vasodilatação mediada pelo bloqueio alfa₁ e suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona devido ao bloqueio beta; retenção hídrica é, portanto, uma ocorrência rara. O carvedilol não apresenta atividade simpatomimética intrínseca e, como o propranolol, apresenta propriedades estabilizadoras de membrana.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Coreg[®] é um medicamento usado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, da angina do peito e da hipertensão arterial.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Coreg[®] não pode ser usado em pacientes com alergia ao carvedilol, por mulheres grávidas e durante a amamentação. Existem algumas doenças que não permitem o uso de **Coreg[®]**. Seu médico é a pessoa mais indicada para orientá-lo. Pacientes portadores de diabetes devem relatar ao médico quaisquer alterações nos níveis de açúcar no sangue. Usuários de lentes de contato podem apresentar redução do lacrimejamento. O uso de **Coreg[®]** não é recomendado a pacientes com menos de 18 anos de idade. Informe a seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Advertências/Precauções

Insuficiência cardíaca crônica

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer piora da insuficiência cardíaca ou retenção hídrica durante a titulação do carvedilol.

O carvedilol deve ser usado com cautela em combinação a digitálicos, pois ambas as drogas lentificam a condução AV.

Deve-se ter cautela ao administrar-se 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.

Função renal na Insuficiência cardíaca crônica

Deterioração reversível da função renal foi observada durante 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.

Doença pulmonar

Coreg[®] 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.

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

Coreg[®], 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.

Feocromocitoma

Deve-se ter cautela ao se administrar carvedilol a pacientes com suspeita de feocromocitoma; a pacientes com suspeita de angina variante de Prinzmetal; em pacientes com doença vascular periférica e em pacientes com distúrbios circulatórios periféricos (fenômeno de Raynaud).

Cirurgia e anestesia

Deve-se ter cautela em pacientes que serão submetidos à cirurgia, devido aos efeitos sinérgicos inotrópico negativo e hipotensor do carvedilol e drogas anestésicas.

Bradycardia

Coreg® (carvedilol) pode provocar bradicardia.

Uso concomitante de bloqueadores de canais de cálcio

Pacientes em terapia concomitante com bloqueadores dos canais de cálcio do tipo verapamil ou diltiazem ou outra droga antiarrítmica, é necessária monitoração cuidadosa do ECG e da pressão arterial.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Principais Interações Medicamentos

Como ocorre com outros betabloqueadores, **Coreg® (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 têm sido observados quando carvedilol e diltiazem são administrados 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.

Os efeitos da insulina e de antidiabéticos 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 necessária 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 no 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 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 de ciclosporina após uso de carvedilol em pacientes transplantados renais que sofriam de rejeição vascular crônica.

Gravidez 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 após o tratamento com **Coreg®**, informe imediatamente a seu médico.

O uso de **Coreg®** 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 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 **Coreg® (carvedilol)**.

A dose inicial recomendada é 3,125 mg duas vezes ao dia por duas semanas. Se esta dose for tolerada, poderá ser aumentada subseqüentemente, 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.

Se o tratamento com carvedilol for descontinuado por mais de duas semanas, a terapia deverá ser reiniciada com 3,125 mg duas vezes ao dia e a titulação realizada conforme as recomendações acima.

Siga a orientação de seu médico, respeitando 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

As reações adversas mais comuns são: tontura, dores de cabeça, cansaço, náuseas e redução dos batimentos cardíacos. Estas reações são passageiras e ocorrem no início do tratamento.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

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 ao seu médico.

6. 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 deitado e, quando necessário, mantido sob observação e receber cuidados intensivos. Lavagem gástrica ou êmese farmacologicamente induzida podem ser usadas logo após a ingestão.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), proteger da luz e umidade.

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Coreg[®] é um antagonista neuro-hormonal de ação múltipla, com propriedades betabloqueadora não seletiva, alfabloqueadora e antioxidante. O carvedilol reduz a resistência vascular periférica por vasodilatação mediada pelo bloqueio alfa₁ e suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona devido ao bloqueio beta; retenção hídrica é, portanto, uma ocorrência rara. O carvedilol não apresenta atividade simpatomimética intrínseca e, como o propranolol, apresenta propriedades estabilizadoras de membrana.

O carvedilol é uma mistura racêmica de 2 estereoisômeros. Em animais, ambos os enantiômeros apresentam propriedades bloqueadoras de receptores alfa-adrenérgicos. As propriedades bloqueadoras do receptor beta-adrenérgico não são seletivas para os receptores beta₁ e beta₂ e estão associadas ao enantiômero 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 humanos e efeitos protetores de órgãos.

O carvedilol não exerce efeitos adversos no perfil lipídico. A relação HDL/LDL se mantém normal.

Farmacocinética

Absorção

Após administração oral, o carvedilol é rapidamente absorvido. A concentração sérica máxima é alcançada em aproximadamente 1 hora¹.

Distribuição

O carvedilol é altamente lipofílico; 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 metabólitos que são eliminados principalmente pela bile. O efeito de primeira passagem após administração oral é cerca de 60-75%. Desmetilação e hidroxilação do anel fenólico produzem três metabólitos 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)¹.

Eliminação

A meia-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. É improvável que ocorra acúmulo do carvedilol durante o tratamento prolongado, se usado conforme recomendado. A biodisponibilidade absoluta do carvedilol é de aproximadamente 25%. Alimentos não alteram a extensão da biodisponibilidade, embora aumentem o tempo para atingir a concentração plasmática máxima¹.

O fluxo sanguíneo e a filtração glomerular mantêm-se preservados durante a terapia crônica com carvedilol. Em pacientes com insuficiência renal e hipertensão, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo, a meia-vida de eliminação e a concentração plasmática máxima não se alteram significativamente. A excreção 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 ligação às proteínas do plasma.

Coreg[®] é eficaz em pacientes com hipertensão de origem renal, insuficiência renal crônica, sob diálise ou após transplante renal¹.

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

A farmacocinética do carvedilol em pacientes hipertensos não é afetada pela idade. Os dados farmacocinéticos disponíveis 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 pós-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 insulina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia em hipertensão: o carvedilol reduz a pressão arterial em pacientes hipertensos pela combinação do bloqueio beta a vasodilatação mediada 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 cardíaca é discretamente reduzida. O fluxo sanguíneo renal e a função renal se mantêm preservadas. O carvedilol mantém o volume sistólico e reduz a resistência vascular periférica total. O fluxo sanguíneo para diversos órgãos e leitos vasculares é preservado^{2,3}.

Eficácia na angina do peito: em pacientes com doença arterial coronária, o carvedilol demonstrou efeitos antiisquêmicos (melhora do tempo total de exercício, tempo para depressão de 1 mm do segmento ST e início de angina)^{4,5}. O carvedilol reduz significativamente a demanda de oxigênio pelo miocárdio e a hiperatividade simpática. Também reduz a pré (pressão de artéria pulmonar e de capilar pulmonar) e a pós-carga⁴.

Eficácia em insuficiência cardíaca: 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 cardíaca de etiologia isquêmica e não isquêmica⁶⁻⁸.

3. INDICAÇÕES

Hipertensão arterial: o carvedilol é indicado para tratamento de hipertensão arterial, isoladamente ou em associação a outros agentes anti-hipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos.

Angina do peito: o carvedilol demonstrou eficácia clínica no controle das crises de angina do peito. Dados preliminares de estudos indicaram eficácia e segurança do uso do carvedilol em pacientes com angina instável e isquemia silenciosa do miocárdio.

Insuficiência cardíaca congestiva: **Coreg**[®] é indicado para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva estável e sintomática leve, moderada e grave, de etiologia isquêmica e não isquêmica. Em adição à terapia padrão (incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina e diuréticos, com ou sem digitálicos opcional), o carvedilol demonstrou reduzir a morbidade (hospitalizações cardiovasculares e melhora do bem estar do paciente) e a mortalidade, bem como a progressão da doença⁸⁻¹⁶.

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 nitratos⁸⁻¹¹.

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2. Oestergren J, Storstein L, Karlberg BE, Tiblin G
Quality of life in 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 Cardiovasc Prev 1995; 4: 216-224. (CDS Vs 1.0)
4. Hauf-Zachariou K, Blackwood RA, Gunawardena A, O'Donnell JG, Garnham S, Pfarr E
Carvedilol versus verapamil in stable angina: a multicentre trial.
Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 95-100. (CDS Vs 1.0)
5. Van der Does R, Hauf-Zachariou U, Pfarr E, Holtbrügge W, König S, Griffiths M, Lahiri A
Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris.
Am J Cardiol 1999; 83, 643-649. (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. Wendt T, van der Does R, Schröder R, Landgraf H, Kober 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)
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, Kinkal V, Udelson JE, Klapholz 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, 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, 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 exercise hemodynamic 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 Vs 1.
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, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group.
Effect 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. CONTRA INDICAÇÕES

Coreg[®] é contra-indicado 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, **Coreg[®]** 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 sinoatrial); choque cardiogênico; hipotensão severa (pressão arterial sistólica <85 mmHg).

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

Modo de usar: *vide Posologia.*

Cuidados de conservação depois de aberto: Conservar a temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), proteger da luz e umidade.

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 **Coreg**[®] 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 **Coreg**[®].

A dose inicial recomendada é 3,125 mg duas vezes ao dia por duas semanas. Se esta dose for tolerada, poderá ser aumentada subseqüentemente, 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 quanto 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 **Coreg**[®].

Se o tratamento com carvedilol for descontinuado por mais de duas semanas, a terapia deverá ser reiniciada com 3,125 mg 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 **Coreg**[®] 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.

Coreg[®] 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 **Coreg**[®] não deve ser aumentada até se atingir novamente a estabilidade clínica. Ocasionalmente, pode ser necessário reduzir a dose do carvedilol ou descontinuá-lo temporariamente. Tais episódios não impedem o sucesso de titulação subsequente de **Coreg**[®].

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-se 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 **Coreg**[®] 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 <100mmHg), 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

Coreg[®] 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 **Coreg**[®] e a dose do 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 **Coreg**[®] 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

Coreg[®], 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 **Coreg**[®] exercer atividade tanto alfa quanto betabloqueadora, não existe experiência de uso nesses casos. Portanto, deve-se ter cautela ao se 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

Coreg[®] 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.

Bradycardia

Coreg[®] pode provocar bradicardia. Se a frequência cardíaca reduzir 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 necessária 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 em animais mostraram que **Coreg**[®] não possui efeitos teratogênicos.

Coreg[®] 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 **Coreg**[®].

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 adversos relatados vs os relatados por pacientes mais jovens.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como ocorre com outros betabloqueadores, **Coreg**[®] pode potencializar o efeito de outro medicamento com ação hipotensora administrado concomitantemente (p.e., 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 o tratamento com carvedilol e clonidina, **Coreg**[®] 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 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 no 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 necessária 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 **Coreg**[®] 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, cefaléia 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. Hipercolesterolemia.
- 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 deverá permanecer deitado e, quando necessário, mantido sob observação e receber cuidados intensivos. Lavagem gástrica ou êmese farmacologicamente induzida podem ser usadas

logo após a ingestão. Pode-se administrar: atropina 0,5 a 2 mg IV (bradicardia excessiva); glucagon 1 a 10 mg IV, seguido de 2 a 2,5 mg/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 incluíram diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca. Os indivíduos se recuperaram após tratamento de suporte.

12. ARMAZENAGEM

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), proteger da luz e umidade.

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto).

MS-1.0100.0643

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Fabricado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 3.0