

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dilbloc IC 6,25 mg Comprimidos

Dilbloc 25 mg Comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dilbloc IC 6,25 mg comprimidos

Cada comprimido de Dilbloc IC 6,25 mg contém 6,25 mg de carvedilol, como substância ativa.

Excipientes com efeito conhecido

Lactose mono-hidratada - 51,8 mg

Sacarose - 21,25 mg

Dilbloc 25 mg comprimidos

Cada comprimido de Dilbloc 25 mg contém 25 mg de carvedilol, como substância ativa.

Excipientes com efeito conhecido

Lactose mono-hidratada - 10 mg

Sacarose - 25 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Dilbloc IC 6,25 mg: comprimido amarelo, redondo, com a inscrição “BM F1” e ranhuras bilaterais.

Dilbloc 25 mg: comprimido branco a bege amarelado pálido, redondo, com a inscrição “BM D5” e ranhuras bilaterais.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão arterial

O carvedilol está indicado no tratamento da hipertensão arterial, em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensores (por exemplo antagonistas dos canais do cálcio e diuréticos).

Tratamento prolongado da doença arterial coronária

O carvedilol é eficaz em diversas doenças associadas à síndrome da doença arterial coronária: angina crónica estável, isquemia miocárdica silenciosa, angina instável e disfunção ventricular esquerda de causa isquémica.

Tratamento da insuficiência cardíaca classes II a IV, "New York Heart Association" (NYHA)

O carvedilol está indicado no tratamento da insuficiência cardíaca em combinação com inibidores do enzima de conversão da angiotensina (ECA), diuréticos e opcionalmente digitálicos, para reduzir a mortalidade, o internamento hospitalar devido a causa cardiovascular, melhorar o bem-estar do doente e retardar a progressão da doença.

O carvedilol pode ser utilizado como tratamento em doentes que não estejam medicados com digitálicos, hidralazina ou nitratos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com carvedilol é um tratamento de longa duração. Tal como com todos os bloqueadores beta, o tratamento, não deve ser interrompido abruptamente mas reduzido gradualmente com intervalos semanais. Isto é particularmente importante no caso de doentes com doença arterial coronária concomitante.

Tratamento da hipertensão arterial

Recomenda-se a administração numa dose única diária.

Adultos: a dose recomendada para o início do tratamento é de uma dose única diária de 12,5 mg, nos dois primeiros dias. Após este período, a dose recomendada é de 25 mg, uma vez por dia. Se necessário, a dose poderá ser subsequentemente aumentada, em intervalos de pelo menos duas semanas, até à dose máxima diária de 50 mg, administrada em dose única, uma vez por dia ou em doses fracionadas, duas vezes por dia.

Idosos: A dose recomendada para o início do tratamento é de uma dose única diária de 12,5 mg. Esta dose tem revelado ser suficiente nalguns doentes. Se a resposta for insuficiente, a dose poderá ser ajustada, em intervalos de pelo menos duas semanas, até à dose máxima diária recomendada.

Tratamento prolongado da doença arterial coronária

A dose recomendada para o início do tratamento é de 12,5 mg, duas vezes por dia, nos dois primeiros dias. Após este período, a dose recomendada é de 25 mg duas vezes por dia. Se necessário, a dose poderá ser subsequentemente aumentada, em intervalos de pelo menos duas semanas, até uma dose máxima diária de 100 mg, em doses fracionadas (duas vezes ao dia). Nos doentes idosos a dose máxima diária recomendada é de 50 mg, administrada em doses fracionadas, duas vezes por dia.

Tratamento da insuficiência cardíaca

A dose deve ser estabelecida individualmente e o doente cuidadosamente vigiado pelo médico durante a fase de ajuste de dose.

Em doentes medicados com digitálicos, diuréticos e inibidores do ECA, a dose destes fármacos deverá estar estabilizada antes de iniciar o tratamento com carvedilol.

A dose recomendada para o início do tratamento é de 3,125 mg, duas vezes por dia, nas duas primeiras semanas. Caso esta dose seja bem tolerada, pode ser subsequentemente aumentada, em intervalos de pelo menos duas semanas, para 6,25 mg, duas vezes por dia, 12,5 mg, duas vezes por dia ou 25 mg, duas vezes por dia, até à dose máxima tolerada pelo doente.

A dose máxima recomendada é de 25 mg, duas vezes por dia, para todos os doentes com insuficiência cardíaca grave e para doentes com insuficiência cardíaca ligeira a moderada com peso corporal inferior a 85 kg.

Em doentes com insuficiência cardíaca ligeira a moderada com peso corporal superior a 85 kg, a dose máxima recomendada é de 50 mg, duas vezes por dia.

Antes de cada aumento da dose, os doentes devem ser observados pelo médico, para monitorização dos sintomas de agravamento da insuficiência cardíaca ou de vasodilatação. O agravamento transitório da insuficiência cardíaca ou a retenção de líquidos devem ser tratados com doses superiores de diuréticos. Ocasionalmente, pode ser necessária a redução da dose de carvedilol e, em casos raros, pode ser necessário interromper temporariamente o tratamento com carvedilol.

No caso de interrupção do tratamento com carvedilol por mais de uma semana, o seu reinício deverá ser efetuado com uma dose inferior (duas vezes por dia) e ajustado como acima descrito. No caso de

interrupção do tratamento por mais de duas semanas, o seu reinício deverá ser efetuado com 3,125 mg, sendo o ajuste da dose como acima descrito.

Os sintomas de vasodilatação podem ser inicialmente controlados pela redução da dose do diurético. No caso de persistência dos sintomas, poderá reduzir-se a dose do inibidor do ECA (se utilizado), e se necessário proceder-se de seguida à redução da dose de carvedilol. Nestas circunstâncias, a dose de carvedilol não deve ser aumentada até se verificar estabilização dos sintomas de agravamento da insuficiência cardíaca ou de vasodilatação.

Compromisso renal

Os dados farmacocinéticos disponíveis (ver secção 5.2) em doentes com vários graus de compromisso renal (incluindo insuficiência renal) sugerem que não é necessário alterar as recomendações posológicas em doentes com insuficiência renal moderada a grave.

População pediática

A segurança e eficácia do carvedilol em doentes com idade inferior a 18 anos não se encontram estabelecidas (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

Administrar por via oral.

Os comprimidos devem ser deglutidos com uma quantidade suficiente de água.

Não é necessário associar a administração ao horário das refeições. No entanto, nos doentes com insuficiência cardíaca, os comprimidos devem ser administrados com os alimentos, para reduzir a velocidade de absorção e a incidência de efeitos ortostáticos.

4.3 Contraindicações

O carvedilol não deve ser administrado em doentes com:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- insuficiência cardíaca descompensada/instável;
- disfunção hepática clinicamente manifesta.

Tal como com outros fármacos bloqueadores beta, o carvedilol não deve ser administrado em doentes com:

- história clínica de broncospasmo ou asma;
- bloqueio auriculoventricular (AV) de 2º e 3º grau (exceto se estiver implantado um pacemaker permanente);
- bradicardia grave (<50 bpm);
- choque cardiogénico;
- doença do nódulo sinusal (incluindo bloqueio sinoauricular);
- hipotensão grave (pressão arterial sistólica <85 mm Hg).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Insuficiência cardíaca congestiva crónica

Em doentes com insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer agravamento da insuficiência cardíaca ou retenção de líquidos durante o ajuste progressivo da dose de carvedilol. Se estes sintomas ocorrerem, a dose de diurético deve ser aumentada, devendo manter-se inalterada a dose de carvedilol até estabilização da situação clínica. Ocasionalmente, poderá ser necessário reduzir a dose de carvedilol ou, em casos raros, suspender o fármaco temporariamente. Estes episódios não impedem que o ajuste posológico posterior do carvedilol seja bem sucedido. O carvedilol em combinação com digitálicos deve ser utilizado com precaução, uma vez que tanto os digitálicos como o carvedilol prolongam o tempo de condução AV (ver secção 4.5).

Função renal na insuficiência cardíaca congestiva

Em doentes com insuficiência cardíaca com pressão arterial baixa (pressão arterial sistólica <100 mmHg), cardiopatia isquémica e doença vascular difusa e/ou insuficiência renal subjacente, foi observado o agravamento reversível da função renal com o tratamento com carvedilol.

Disfunção ventricular esquerda após enfarte agudo do miocárdio

Antes do tratamento com carvedilol ser iniciado, o doente deve estar clinicamente estável e deve ter recebido um inibidor do ECA durante pelo menos as 48 horas anteriores, devendo a dose do inibidor do ECA ter-se mantido estável nas 24 horas anteriores.

Diabetes

Recomenda-se precaução na administração de carvedilol em doentes com diabetes mellitus, uma vez que pode ser associada ao agravamento do controlo da glicémia, ou mascarar ou atenuar os primeiros sinais e sintomas de hipoglicemia aguda

Em doentes diabéticos é necessária a monitorização regular da glicemia no início do tratamento com carvedilol e em caso de aumento da dose, devendo também ser ajustado o tratamento hipoglicemiante (ver secção 4.5).

Os bloqueadores beta podem aumentar a resistência à insulina e mascarar sintomas de hipoglicémia. No entanto, numerosos estudos já estabeleceram que os bloqueadores beta vasodilatadores como o carvedilol estão associados a efeitos favoráveis nos perfis da glucose e lípidos.

O carvedilol apresenta modestas propriedades de sensibilização à insulina e pode aliviar algumas manifestações do síndrome metabólico.

Doença pulmonar obstrutiva crónica

Em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica com componente broncoespástico não medicadas por via oral ou inalatória, o carvedilol deve ser utilizado com precaução e apenas se o benefício esperado compensar o risco potencial. Em doentes com tendência para broncospasmo pode ocorrer dificuldade respiratória resultante de um possível aumento na resistência das vias aéreas. Os doentes devem ser rigorosamente monitorizados no início do tratamento e na fase de ajuste da dose de carvedilol, devendo a dose ser reduzida no caso de indícios de broncospasmo durante o tratamento.

Doença vascular periférica e fenómeno de Raynaud

O carvedilol deve ser usado com precaução em doentes com doença vascular periférica (por exemplo fenómeno de Raynaud), uma vez que os bloqueadores beta podem precipitar ou agravar os sintomas de insuficiência arterial.

Tirotoxicose

O carvedilol, tal como outros fármacos bloqueadores beta, pode mascarar os sintomas de tirotoxicose.

Bradycardia

O carvedilol pode induzir bradicardia. A dose de carvedilol deve ser reduzida, se a frequência cardíaca descer para valores inferiores a 55 batimentos por minuto.

Hipersensibilidade

O carvedilol deve ser administrado com precaução em doentes com história de reações de hipersensibilidade graves e em doentes submetidos a terapêutica de dessensibilização, uma vez que os bloqueadores beta podem aumentar a sensibilidade aos alérgenos e a gravidade das reações de hipersensibilidade.

Reações adversas cutâneas graves

Foram notificados casos muito raros de reações adversas cutâneas graves tais como necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson durante o tratamento com carvedilol. O carvedilol deve ser permanentemente descontinuado em doentes que tenham reações adversas cutâneas possivelmente atribuídas ao carvedilol.

Psoríase

Os doentes com história de psoríase relacionada com o tratamento com bloqueadores beta só devem ser medicados com carvedilol após cuidadosa avaliação da relação risco-benefício.

Interações com outros medicamentos

Existe um número importante de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com outros fármacos (por exemplo digoxina, ciclosporina, rifampicina, anestésicos, antiarrítmicos).

Feocromocitoma

Em doentes com feocromocitoma deve administrar-se um fármaco bloqueador-alfa antes de se iniciar a utilização de um fármaco bloqueador-beta. Embora o carvedilol possua as atividades farmacológicas bloqueadoras-alfa e beta, não há experiência adquirida nesta situação. Portanto, em doentes em que se suspeite de feocromocitoma, a administração de carvedilol deve ser feita com precaução.

Angina variante de Prinzmetal

Os fármacos bloqueadores beta não-seletivos podem causar dor torácica em doentes com angina variante de Prinzmetal. Não há experiência clínica com carvedilol nestes doentes, embora a atividade alfa-adrenérgica do carvedilol possa prevenir os sintomas. Recomenda-se especial atenção na utilização de carvedilol em doentes em que se suspeita de angina variante de Prinzmetal.

Lentes de contacto

Os portadores de lentes de contacto devem ter em conta a possibilidade de redução da produção de lágrimas.

Síndrome de privação

O tratamento com carvedilol não deve ser descontinuado bruscamente, em especial nos doentes com cardiopatia isquémica. A descontinuação do tratamento com carvedilol deve ser gradual (durante um período de 2 semanas).

Idosos

Um estudo em doentes hipertensos idosos demonstrou não existir diferença entre o perfil de reações adversas deste grupo e o de doentes mais jovens. Um outro estudo que incluiu doentes idosos com doença arterial coronária demonstrou não existir diferença nas reações adversas notificadas vs aquelas que foram notificadas por doentes mais jovens. Consequentemente, não é necessário qualquer ajuste na dose inicial na população idosa.

Doentes com insuficiência renal

A autoregulação do fluxo sanguíneo é preservada e a filtração glomerular mantém-se inalterada durante o tratamento crónico com carvedilol. Em doentes com insuficiência renal moderada a grave não são necessárias alterações às recomendações posológicas.

Compromisso hepático

O carvedilol é contraindicado em doentes com manifestações clínicas de insuficiência hepática (ver secção 4.3 Contraindicações). Um estudo farmacocinético em doentes cirróticos demonstrou que a exposição (AUC) ao carvedilol aumentou 6,8 vezes em doentes com compromisso hepático quando comparado a indivíduos saudáveis.

Este medicamento contém lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém sacarose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Efeitos do carvedilol na farmacocinética de outros medicamentos

O carvedilol é um substrato assim como um inibidor da glicoproteína-P. Por conseguinte, a biodisponibilidade dos fármacos transportados pela glicoproteína-P pode ser aumentada com a administração concomitante de carvedilol. Além disso, a biodisponibilidade do carvedilol pode ser alterada pelos indutores ou inibidores da glicoproteína-P.

Digoxina

As concentrações de digoxina são aumentadas em aproximadamente 15%, quando a digoxina e o carvedilol são administrados concomitantemente. Recomenda-se que se intensifique a monitorização dos níveis de digoxina aquando do início, do ajuste e da descontinuação do carvedilol.

Ciclosporina

Dois estudos em doentes sujeitos a transplante renal e cardíaco que receberam ciclosporina por via oral demonstraram um aumento na concentração plasmática da ciclosporina após o início do tratamento com carvedilol. O carvedilol parece aumentar a exposição à ciclosporina administrada por via oral em cerca de 10 a 20%. Para tentar manter os níveis terapêuticos da ciclosporina, foi necessário proceder a uma redução média de 10-20% da dose de ciclosporina. O mecanismo de interação não é conhecido mas a inibição da glicoproteína-P intestinal pelo carvedilol poderá estar envolvida. Devido à ampla variabilidade interindividual dos níveis de ciclosporina, recomenda-se que as concentrações da ciclosporina sejam rigorosamente monitorizadas após o início da terapia com carvedilol e que a dose de ciclosporina seja ajustada conforme apropriado. Em caso de administração de ciclosporina por via intravenosa, não se espera uma interação com o carvedilol.

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética do carvedilol

Os inibidores assim como os indutores do CYP2D6 e do CYP2C9 podem modificar estereoseletivamente o metabolismo sistémico e/ou pré-sistémico do carvedilol, levando a concentrações plasmáticas aumentadas ou diminuídas do R e do S-carvedilol (ver secção 5.2). Alguns exemplos observados em doentes ou em indivíduos saudáveis encontram-se descritos em seguida. A descrição não é, no entanto, exaustiva.

Rifampicina

Num estudo com 12 indivíduos saudáveis, a exposição ao carvedilol diminuiu em cerca de 60% durante a administração concomitante com rifampicina e observou-se uma diminuição do efeito do carvedilol na pressão arterial sistólica. O mecanismo de interação não é conhecido mas pode dever-se à indução da glicoproteína-P intestinal pela rifampicina. A monitorização atenta da atividade beta bloqueante dos doentes tomando concomitantemente carvedilol e rifampicina é aconselhável.

Amiodarona

Um estudo *in vitro* com microssomas de fígado humano demonstrou que a amiodarona e a desetilamiodarona inibiram a oxidação do R e S-carvedilol. A concentração mínima de R e S-carvedilol aumentou significativamente em 2,2 vezes em doentes com insuficiência cardíaca tomando concomitantemente carvedilol e amiodarona quando comparados com doentes que tomam carvedilol em monoterapia. O efeito no S-carvedilol foi atribuído à desetilamiodarona, um metabolito da amiodarona, que é um inibidor forte do CYP2C9. Aconselha-se a monitorização da atividade beta bloqueante dos doentes tratados com a combinação de carvedilol e amiodarona.

Fluoxetina e Paroxetina

Num estudo cruzado, aleatorizado, com 10 doentes com insuficiência cardíaca, a coadministração de fluoxetina, um forte inibidor do CYP2D6, resultou na inibição estereoseletiva do metabolismo do carvedilol com um aumento de 77% na AUC média do enantiómero R(+), e num aumento não estatisticamente significativo de 35% na AUC média do enantiómero S(-) quando comparado no grupo placebo. No entanto, não foram observadas diferenças nos eventos adversos, pressão arterial e frequência cardíaca entre os grupos de tratamento. O efeito de uma dose única de paroxetina, um forte inibidor do CYP2D6, na farmacocinética do carvedilol foi investigado em 12 indivíduos saudáveis

após uma única administração oral. Apesar de um aumento significativo na exposição a R e S-carvedilol, não se observaram efeitos clínicos nestes indivíduos saudáveis.

Interações farmacodinâmicas

Insulina ou hipoglicemiantes orais

Os fármacos com propriedades bloqueadoras beta podem potenciar os efeitos de redução do açúcar no sangue da insulina e dos hipoglicemiantes orais. Os sinais de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados (em particular a taquicardia), pelo que, se recomenda a monitorização regular da glicemia.

Fármacos depletors das catecolaminas

Os doentes medicados concomitantemente com fármacos bloqueadores beta e fármacos depletors das catecolaminas (ex: reserpina e inibidores das monoamino oxidases), devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais de hipotensão e/ou bradicardia grave.

Digoxina

A utilização concomitante de bloqueadores beta e digoxina pode resultar num prolongamento aditivo do tempo de condução auriculoventricular (AV).

Antagonistas dos canais do cálcio não-dihidropiridinas, amiodarona ou outros antiarrítmicos

Em combinação com o carvedilol podem aumentar o risco de alterações da condução AV. Casos isolados de alterações da condução (raramente com compromisso hemodinâmico) foram observados quando o carvedilol é administrado com diltiazem. Tal como com outros fármacos com propriedades beta bloqueantes, se o carvedilol for administrado por via oral com antagonistas dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos do tipo do verapamil ou diltiazem, amiodarona ou outros antiarrítmicos, recomenda-se a monitorização do ECG e pressão arterial.

Clonidina

A administração concomitante de clonidina e fármacos bloqueadores beta poderá potenciar os efeitos de redução da pressão arterial e da frequência cardíaca. No caso da interrupção do tratamento de ambos os fármacos, o carvedilol deve ser o primeiro a ser descontinuado. Alguns dias depois poderá ser descontinuada a clonidina, com a diminuição progressiva da sua dose.

Anti-hipertensores

Tal como com outros fármacos bloqueadores beta, o carvedilol pode potenciar o efeito de outros fármacos com atividade anti-hipertensora (p.ex. antagonistas dos recetores-alfa1) ou cujo perfil de efeitos adversos inclua hipotensão.

Fármacos anestésicos

Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos sinais vitais durante a anestesia, dado o sinergismo nos efeitos inotrópico negativo e hipotensor do carvedilol e dos anestésicos.

AINEs

A utilização concomitante de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e bloqueadores beta pode resultar no aumento da pressão arterial e na diminuição do controlo da pressão arterial.

Broncodilatadores agonistas beta

Os bloqueadores beta não cardiosselektivs opõem-se aos efeitos broncodilatadores dos broncodilatadores agonistas beta. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos doentes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe experiência clínica adequada com a utilização de carvedilol na gravidez.

Os estudos em animais são insuficientes no que diz respeito aos efeitos na gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). O risco potencial no ser humano é desconhecido.

O carvedilol não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que os benefícios esperados compensem os riscos potenciais.

Os bloqueadores beta diminuem a perfusão placentária, podendo causar morte fetal intrauterina, partos prematuros ou fetos imaturos. No feto e recém-nascido poderão ocorrer efeitos adversos como hipoglicemia e bradicardia. No período pós-natal, o recém-nascido pode ter um risco acrescido de ocorrência de complicações pulmonares e cardíacas. Os estudos em animais não revelaram que o carvedilol tenha efeitos teratogénicos (ver secção 5.3).

Amamentação

Os estudos em animais demonstraram que o carvedilol e/ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Desconhece-se se o carvedilol é excretado no leite humano, pelo que não se aconselha o aleitamento durante a administração de carvedilol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos acerca dos efeitos do carvedilol na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

O tratamento com carvedilol pode causar reações individuais variáveis (ex: tonturas, fadiga), que podem afetar a capacidade de conduzir, utilizar máquinas ou trabalhar sem apoio firme. Estes efeitos podem ocorrer particularmente no início do tratamento ou após aumentos da dose, mudança de fármacos ou em caso de ingestão conjunta de álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

(a) Sumário do perfil de segurança

A frequência das reações adversas não é dependente da dose, com exceção de tonturas, alterações da visão e bradicardia.

(b) Lista tabulada das reações adversas

O risco da maioria das reações adversas associadas ao carvedilol é semelhante para todas as suas indicações. As exceções encontram-se descritas na subsecção (c).

As categorias de frequência são:

Muito frequentes $\geq 1/10$

Frequentes $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Raros $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Muito raros $< 1/10.000$

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Infeções e infestações

Frequentes: Bronquite, pneumonia, infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: Anemia

Raros: Trombocitopenia

Muito raros: Leucopenia

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Hipersensibilidade (reação alérgica)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Aumento de peso, hipercolesterolemia, controlo deficiente da glicemia (hiperglicemia, hipoglicemia) em doentes com diabetes pré-existente (ver secção 4.4)

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Depressão, humor depressivo

Pouco frequentes: Perturbações do sono

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Tonturas, cefaleias

Pouco frequentes: Pré-síncope, síncope, parestesias

Afeções oculares

Frequentes: Anomalias da visão, insuficiência visual, hipossecreção lacrimal (olho seco) e irritação ocular

Cardiopatias

Muito frequentes: Insuficiência cardíaca

Frequentes: Bradicardia, edema (incluindo edema generalizado, periférico, de declive e genital, edema dos membros inferiores, hipervolemia, sobrecarga de líquidos)

Pouco frequentes: Bloqueio auriculoventricular, angina de peito (incluindo dor torácica)

Vasculopatias

Muito frequentes: Hipotensão

Frequentes: Hipotensão ortostática, distúrbios da circulação periférica (extremidades frias, doença vascular periférica, exacerbação de claudicação intermitente e fenómeno de Raynaud)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Dispneia, edema pulmonar, asma em doentes predispostos.

Raros: Congestão nasal

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas, diarreia, vómitos, dispepsia, dor abdominal

Pouco frequentes: Obstipação

Afeções hepatobiliares

Muito raros: Aumento da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama-glutamyltransferase (GGT)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: Reações cutâneas (por exemplo exantema alérgico, dermatite, urticária, prurido, lesões cutâneas do tipo psoriático e do tipo do líquen plano), alopecia

Muito raros: reações adversas cutâneas graves (por exemplo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Dor das extremidades

Doenças renais e urinárias

Frequentes: Insuficiência renal e alterações da função renal em doentes com doença vascular difusa e/ou insuficiência renal subjacente (ver secção 4.4), perturbação da micção.

Muito raros: Incontinência urinária em mulheres

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: Disfunção erétil

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Astenia (fadiga)

Frequentes: Dor

Outros

Raros: Secura da boca

(c) Descrição de reações adversas selecionadas

Tonturas, síncope, cefaleias e astenia são geralmente ligeiras e a sua ocorrência é mais provável no início do tratamento.

Em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pode ocorrer o agravamento da insuficiência cardíaca e a retenção de líquidos durante o ajuste da dose de carvedilol (ver secção 4.4).

A insuficiência cardíaca é um evento adverso frequentemente notificado nos doentes tratados quer com placebo, quer com carvedilol (14,5% e 15,4% respetivamente, em doentes com disfunção ventricular esquerda após enfarte agudo do miocárdio).

Foi observado um agravamento reversível da função renal com o tratamento com carvedilol em doentes com insuficiência cardíaca crónica com pressão arterial baixa, cardiopatia isquémica e doença vascular difusa e/ou insuficiência renal subjacente (ver secção 4.4).

Como classe, os bloqueadores beta podem levar a que a diabetes latente se manifeste, ao agravamento da diabetes e à inibição da contraregulação da glicemia.

O carvedilol pode causar incontinência urinária em mulheres, a qual é resolvida com a descontinuação do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas de sobredosagem

Em caso de sobredosagem pode verificar-se hipotensão grave, bradicardia, insuficiência cardíaca, choque cardiogénico e paragem cardíaca. Podem também verificar-se problemas respiratórios, broncospasmo, vómitos, perturbações da consciência e convulsões generalizadas.

Tratamento da sobredosagem

Para além dos procedimentos gerais, os parâmetros vitais devem ser monitorizados e corrigidos, se necessário, sob condições de cuidados intensivos.

Pode ser utilizada atropina em caso de bradicardia excessiva, enquanto para suporte da função ventricular recomenda-se a administração intravenosa de glucagon ou simpaticomiméticos (dobutamina, isoprenalina). No caso de ser necessário um efeito inotrópico positivo, poderá ser

considerada a administração de inibidores das fosfodiesterases (PDE). Se a vasodilatação periférica dominar o perfil da intoxicação, devem administrar-se norfenefrina ou noradrenalina, efetuando a monitorização contínua das condições circulatórias. No caso de bradicardia resistente ao tratamento, pode ser necessária a implantação de um pacemaker.

No caso de broncospasma, devem ser administrados simpaticomiméticos-beta (na forma de aerossol ou por via IV) ou aminofilina que pode ser administrada por via intravenosa através de injeção intravenosa lenta ou perfusão. No caso de ocorrerem convulsões, recomenda-se a administração de diazepam ou clonazepam em injeção IV lenta.

Nota importante

No caso de intoxicação grave com sintomas de choque, o tratamento de suporte deve manter-se por um período de tempo suficientemente longo, já que são possíveis o prolongamento da semivida de eliminação e a redistribuição do carvedilol dos compartimentos mais profundos. A duração da terapêutica de suporte/antídoto depende da gravidade da intoxicação. O tratamento de suporte deve manter-se até estabilização da situação do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.4.2.3 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Depressores da atividade adrenérgica. Bloqueadores beta. Bloqueadores beta e alfa, código ATC: C07AG02

O carvedilol é um fármaco bloqueador adrenérgico não-seletivo, vasodilatador e com propriedades antioxidantes. Foi demonstrado que a vasodilatação é essencialmente mediada pelo bloqueio seletivo dos recetores adrenérgicos-alfa1.

O carvedilol reduz a resistência vascular periférica por vasodilatação e suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona por bloqueio-beta. A atividade da renina plasmática é reduzida e a retenção de líquidos é rara.

O carvedilol não tem atividade simpaticomimética intrínseca e, tal como o propranolol, tem propriedades de estabilização de membrana.

O carvedilol é uma mistura racémica de dois estereoisómeros. Em modelos animais, ambos os enantiómeros apresentam propriedades de bloqueio dos recetores alfa-1 adrenérgicos. As propriedades de bloqueio dos recetores beta adrenérgicos são não-seletivas para os recetores adrenérgicos beta1 e beta2 e estão associadas com o enantiómero S(-) do carvedilol.

O carvedilol é um antioxidante potente e um sequestrador de radicais livres de oxigénio. As propriedades antioxidantes do carvedilol e dos seus metabolitos foram demonstradas em estudos "in vitro" e "in vivo" em animais, e em estudos "in vitro" em diversos tipos de células humanas.

Estudos clínicos demonstraram que o equilíbrio entre vasodilatação e bloqueio-beta conseguido pelo carvedilol resulta nos seguintes efeitos:

Doentes hipertensos

O carvedilol diminui a pressão arterial em doentes com hipertensão pela combinação de bloqueio beta e vasodilatação medida pelos recetores α_1 . Algumas das limitações dos beta-bloqueantes parecem não se manifestar com os beta-bloqueantes que provocam vasodilatação, como o carvedilol. Em doentes hipertensos, a diminuição da pressão arterial não está associada ao aumento concomitante da resistência periférica total, como se observa com os bloqueadores beta puros. A frequência cardíaca diminui ligeiramente. O fluxo sanguíneo renal e a função renal são mantidos. O fluxo sanguíneo periférico é mantido, por conseguinte, é raro o arrefecimento de extremidades observado com fármacos com atividade bloqueadora-beta.

Compromisso renal

Vários estudos abertos demonstraram que o carvedilol é um fármaco efetivo em doentes com hipertensão renal, em doentes com insuficiência renal crônica, em doentes a fazer hemodiálise ou após transplante renal. O carvedilol origina uma redução gradual da pressão arterial nos dias em que se realiza ou não a diálise e o efeito anti-hipertensor é comparável ao observado em doentes com função renal normal.

De acordo com os resultados obtidos em ensaios comparativos em doentes hemodialisados concluiu-se que o carvedilol é mais eficaz do que os bloqueadores dos canais de cálcio e melhor tolerado.

Doentes com doença arterial coronária

Em doentes com doença arterial coronária, demonstrou-se que o carvedilol tem propriedades anti-ischémicas e antianginosas que se mantiveram durante tratamentos prolongados. Estudos de hemodinâmica aguda demonstraram que o carvedilol reduz a pré-carga e a pós-carga ventriculares.

Doentes com disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca congestiva

Em doentes com disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca congestiva, o carvedilol demonstrou ter efeito favorável na hemodinâmica e melhorar a dimensão do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção.

O carvedilol não tem efeitos adversos sobre o perfil lipídico, mantendo normal a relação entre as lipoproteínas de alta densidade e baixa densidade (HDL/LDL). Os eletrólitos séricos não são afetados.

Compromisso renal

O carvedilol reduz a morbidade e a mortalidade em doentes dialisados com miocardiopatia dilatada. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo incluindo um grande n.º de doentes (>4000) com doença renal crônica leve a moderada suporta o tratamento com carvedilol de doentes com disfunção ventricular esquerda com ou sem insuficiência cardíaca sintomática para reduzir taxas de mortalidade por todas as causas, tal como eventos relacionados com a insuficiência cardíaca.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração por via oral de uma cápsula de 25 mg a indivíduos saudáveis o carvedilol é rapidamente absorvido com uma concentração plasmática máxima C_{max} de 21 mg/L atingida após aproximadamente 1,5 horas (t_{max}). Os valores de C_{max} têm uma relação linear com a dose. Após administração oral, o carvedilol passa por um extenso efeito de primeira passagem que resulta numa biodisponibilidade absoluta de cerca de 25% em indivíduos do sexo masculino saudáveis. O carvedilol é um racemato e o enantiómero S(-) parece ser metabolizado mais rapidamente do que o enantiómero R(+), mostrando uma biodisponibilidade oral absoluta de 15% comparada com 31% para o enantiómero R(+). A concentração plasmática máxima de R-carvedilol é aproximadamente 2 vezes maior do que a de S-carvedilol.

Estudos *in vitro* mostraram que o carvedilol é um substrato do transportador de efluxo intestinal glicoproteína-P. O papel da glicoproteína-P na disposição do carvedilol foi também confirmado *in vivo* em indivíduos saudáveis.

Distribuição

O carvedilol é um composto fortemente lipofílico, com uma ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 95%. O volume de distribuição varia entre 1,5 e 2 L/kg.

Biotransformação

No Homem, o carvedilol é extensamente metabolizado no fígado por oxidação e conjugação em vários metabolitos, que são eliminados principalmente na bÍlis. A circulação entero-hepática da substância parental foi demonstrada em animais.

A desmetilação e a hidroxilação no anel fenol produzem 3 metabolitos ativos com atividade bloqueadora dos recetores beta-adrenérgicos.

De acordo com os estudos pré-clínicos, a atividade de bloqueio-beta do metabolito 4-hidroxifenol é aproximadamente 13 vezes superior à do carvedilol. Os três metabolitos ativos têm fraca atividade vasodilatadora, em comparação com o carvedilol. No Homem, as suas concentrações são cerca de 10 vezes inferiores à da substância parental. Dois dos metabolitos hidroxi-carbazol são antioxidantes extremamente potentes, manifestando uma potência 30 a 80 vezes superior à do carvedilol.

Estudos farmacocinéticos em humanos demonstraram que o metabolismo oxidativo do carvedilol é estereoselectivo. Os resultados de um estudo *in vitro* sugerem outras isoenzimas do citocromo P450 podem estar envolvidas nos processos de oxidação e hidroxilação, incluindo CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, tal como CYP1A2.

Estudos em voluntários saudáveis e em doentes demonstraram que o enantiómero R é predominantemente metabolizado pelo CYP2D6. O enantiómero S é predominantemente metabolizado pelo CYP2D6 e CYP2C9.

Polimorfismo genético

Os resultados de estudos clínicos farmacocinéticos em humanos demonstraram que o CYP2D6 desempenha um papel importante no metabolismo dos enantiómeros R e S do carvedilol. Como consequência as concentrações plasmáticas de R e S-carvedilol aumentam nos metabolizadores lentos do CYP2D6. A importância do genótipo para o CYP2D6 na farmacocinética dos R e S-enantiómeros foi confirmada em estudos de farmacocinética populacional, enquanto outros estudos não confirmaram esta observação. Concluiu-se que o polimorfismo genético do CYP2D6 pode ter significado clínico limitado.

Eliminação

Após uma única administração oral de 50 mg de carvedilol, cerca de 60 é excretada na bÍlis e eliminada nas fezes na forma de metabolitos em 11 dias. Após uma única administração oral, apenas cerca de 16 são excretados na urina na forma de carvedilol ou seus metabolitos. A excreção urinária do fármaco inalterado representa menos do que 2%. Após perfusão intravenosa de 12,5 mg a voluntários saudáveis, a depuração plasmática do carvedilol atinge cerca de 600 mL/min e a semivida de eliminação cerca 2,5 horas. A semivida de eliminação de uma cápsula de 50 mg observada nos mesmos indivíduos foi de 6,5 horas correspondendo de facto ao tempo de semivida de absorção da cápsula. Após administração oral, a depuração total do S-carvedilol é aproximadamente duas vezes maior do que a de R-carvedilol.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal

Em doentes hipertensos com insuficiência renal a AUC, a semivida de eliminação e a concentração plasmática máxima não sofrem alterações significativas. A excreção renal de carvedilol inalterado diminui em doentes com insuficiência renal. No entanto, as alterações nos parâmetros farmacocinéticos são moderadas.

O carvedilol não é eliminado durante a diálise porque não atravessa a membrana de diálise, provavelmente devido à sua elevada ligação às proteínas plasmáticas.

Insuficiência hepática

Ver secções 4.3 e 4.4.

Idosos

A idade não tem um efeito estatisticamente significativo nos parâmetros farmacocinéticos do carvedilol em doentes hipertensos.

Insuficiência cardíaca

Num estudo com 24 doentes japoneses com insuficiência cardíaca, a depuração do R e do S-carvedilol foi significativamente inferior à previamente estimada em indivíduos saudáveis. Estes resultados sugerem que a farmacocinética do R e S-carvedilol seja significativamente alterada pela insuficiência cardíaca.

Crianças

A investigação em pediatria demonstrou que a depuração ajustada ao peso é significativamente maior em crianças do que em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de carcinogénese em ratos e ratinhos utilizando doses até 75 mg/kg/dia e 200 mg/kg/dia, respetivamente, (38 a 100 vezes a dose máxima recomendada no Homem, DMRH) o carvedilol não manifestou qualquer efeito carcinogénico.

Nos estudos efetuados em mamíferos e não mamíferos, "in vitro" ou "in vivo", não se evidenciaram efeitos mutagénicos do carvedilol.

A administração de carvedilol em doses tóxicas em ratos fêmeas (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 vezes a DMRH) afetou a sua fertilidade (acasalamento pouco frequente, menor número de corpos lúteos e implantes).

Os estudos realizados no animal não revelaram que o carvedilol tenha efeitos teratogénicos. Doses >60 mg/kg (>30 vezes a DMRH) provocaram atrasos no crescimento e desenvolvimento físico das crias.

Observou-se embriotoxicidade (aumento da mortalidade pós-implantação), mas não se verificaram malformações no rato e no coelho nas doses de 200 mg/kg e 75 mg/kg, respetivamente (38 a 100 vezes a DMRH).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Dilbloc IC 6,25 mg Comprimidos

Excipientes:

Lactose mono-hidratada

Sacarose

Povidona 25000

Crospovidona

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Óxido de ferro amarelo (E 172).

Dilbloc 25 mg Comprimidos

Excipientes:

Lactose mono-hidratada

Sacarose

Povidona 25000

Crospovidona

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Dilbloc IC 6,25 mg Comprimidos

3 anos

Dilbloc 25 mg Comprimidos

5 anos

Estes prazos de validade aplicam-se ao produto conservado na embalagem original.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Dilbloc IC 6,25 mg Comprimidos

Embalagens de 14 e 56 comprimidos acondicionados em blisters de Alu/Alu.

Dilbloc 25 mg Comprimidos

Embalagens de 14, 28 e 56 comprimidos acondicionados em blisters de Alu/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Alemanha

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dilbloc IC 6,25 mg Comprimidos

N.º de registo: 2532489 - 14 comprimidos, 6,25 mg, blisters de Alu/Alumínio

N.º de registo: 4701983 - 56 comprimidos, 6,25 mg, blisters de Alu/Alumínio

Dilbloc 25 mg Comprimidos

N.º de registo: 4702080 - 14 comprimidos, 25 mg, blisters de Alu/Alumínio

N.º de registo: 4702189 - 28 comprimidos, 25 mg, blisters de Alu/Alumínio

N.º de registo: 4702288 - 56 comprimidos, 25 mg, blisters de Alu/Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dilbloc IC 6,25 mg Comprimidos

Data da primeira autorização: 19 julho 1997

Data da última renovação: 18 março 2011

Dilbloc 25 mg Comprimidos

Data da primeira autorização: 13 abril 1994

Data da última renovação: 18 março 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO