

Divelol[®]
(carvedilol)

Laboratórios Baldacci Ltda.

Comprimidos

3,125 mg

12,5 mg

25 mg

Comprimidos revestidos

6,25 mg

DIVELOL®
carvedilol

Bloqueador alfa e beta-adrenérgico

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 3,125 mg é apresentado em embalagens com 28 e 60 comprimidos

Comprimidos de 6,25 mg é apresentado em embalagens com 28 e 60 comprimidos revestidos

Comprimidos de 12,5 mg é apresentado em embalagens com 28 e 60 comprimidos

Comprimidos de 25,0 mg é apresentado em embalagens com 28 e 60 comprimidos

VIA ORAL - USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **DIVELOL®** 3,125 mg contém:

Princípio ativo: carvedilol3,125 mg

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose, q.s.p.1 comprimido.

Cada comprimido revestido de **DIVELOL®** 6,25 mg contém:

Princípio ativo: carvedilol6,25 mg

Excipientes: celulose microcristalina, corante amarelo tartrazina nº 5 laca, crospovidona, dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, hipromelose, lactose, q.s.p.1 comprimido revestido.

Cada comprimido de **DIVELOL®** 12,5 mg contém:

Princípio ativo: carvedilol12,5 mg

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose, q.s.p.1 comprimido.

Cada comprimido de **DIVELOL®** 25 mg contém:

Princípio ativo: carvedilol25 mg

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose, q.s.p.1 comprimido.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

Insuficiência cardíaca congestiva: **DIVELOL®** 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), carvedilol demonstrou reduzir a morbidade (hospitalizações cardiovasculares e melhora do bem estar do paciente) e a mortalidade, bem como a progressão da doença.

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia em hipertensão: carvedilol reduz a pressão arterial em pacientes hipertensos pela combinação do bloqueio beta à vasodilatação mediada por bloqueio alfa. A redução da pressão não se associa a aumento da resistência periférica total, como é observado com os agentes betabloqueadores puros.¹ A frequência cardíaca é discretamente reduzida. O fluxo sanguíneo renal e a função renal se mantêm preservados. Carvedilol mantém o volume sistólico e reduz a resistência vascular periférica total. O fluxo sanguíneo para diversos órgãos e para os leitos vasculares é preservado.^{1,2}

Eficácia na angina do peito: em pacientes com doença arterial coronária, carvedilol demonstrou efeitos anti-isquêmicos (melhora do tempo total de exercício, tempo para depressão de 1 mm do segmento ST e início de angina).^{3,4} Carvedilol reduz significativamente a demanda de oxigênio pelo miocárdio e a hiperatividade simpática. Também reduz a pré-carga (pressão de artéria pulmonar e de capilar pulmonar) e a pós-carga.³

Eficácia em insuficiência cardíaca: carvedilol reduz significativamente a mortalidade por todas as causas e a necessidade de hospitalização por motivo cardiovascular. Carvedilol promove aumento da fração de ejeção e melhora dos sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica e não isquêmica.⁵⁻⁷

Referências bibliográficas

1. 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).
2. 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).
3. 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).
4. 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).
5. 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).
6. Wendt T, van der Does R, Schröder R, Landgraf H, Kober G Acute hemodynamic of the vasodilating and betablocking agent, carvedilol, in comparison to propranolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 11): 147-150 (CDS Vs 1.0).
7. 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).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DIVELOL® é um antagonista neuro-hormonal de ação múltipla, com propriedades betabloqueadoras não seletivas, alfabloqueadora e antioxidante. Carvedilol reduz a resistência vascular periférica por vasodilatação mediada pelo bloqueio alfa-1 e suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona devido ao bloqueio beta; retenção hídrica é, portanto, uma ocorrência rara. Carvedilol não apresenta atividade simpatomimética intrínseca e, como o propranolol, apresenta propriedades estabilizadoras de membrana.

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 beta-1 e beta-2 e estão associadas ao enantiômero levógiro do carvedilol.

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*. Carvedilol exibe efeito antiproliferativo nas células musculares lisas de vasos sanguíneos de humanos e efeitos protetores de órgãos.

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

Farmacocinética

Absorção

Após administração oral, carvedilol é rapidamente absorvido. A concentração sérica máxima é alcançada em aproximadamente 1 hora. A biodisponibilidade absoluta de carvedilol no homem é de aproximadamente 25%. Alimentos não alteram a extensão da biodisponibilidade, embora aumentem o tempo para atingir a concentração plasmática máxima.

Distribuição

Carvedilol é altamente lipofílico; aproximadamente 98 – 99% do carvedilol se liga às proteínas plasmáticas; o volume de distribuição é de aproximadamente 2 L/kg.

Metabolismo

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%. A 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).

Eliminação

A meia-vida de eliminação média do carvedilol é de aproximadamente 6 horas. A depuração plasmática 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.

Teratogenicidade

Estudos em animais mostraram que carvedilol não possui efeitos teratogênicos.

Farmacocinética em populações especiais

Pacientes com insuficiência renal

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 *versus* tempo, a meia-vida de eliminação e a concentração plasmática máxima não se alteram significativamente. A excreção renal do fármaco inalterado diminui em pacientes com insuficiência renal, embora não ocorram modificações significativas nos parâmetros farmacocinéticos. Carvedilol não é eliminado durante diálise, pois não atravessa a membrana de diálise, provavelmente devido à sua elevada ligação às proteínas do plasma. **DIVELOL®** é eficaz em pacientes com hipertensão de origem renal, insuficiência renal crônica, sob diálise ou após transplante renal.

Pacientes com insuficiência hepática

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

Pacientes diabéticos

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.

Pacientes idosos/pediátricos

A farmacocinética do carvedilol em pacientes hipertensos não é 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 *versus* os relatados por pacientes mais jovens.

Os dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com menos de 18 anos de idade são limitados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DIVELOL® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao carvedilol ou a qualquer um dos componentes do produto; insuficiência cardíaca descompensada/instável, que exija terapia inotrópica intravenosa; insuficiência hepática clinicamente manifesta. Como com qualquer outro betabloqueador, **DIVELOL®** não deve ser usado em pacientes com asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com componente broncoespástico; bloqueio atrioventricular (AV) de segundo ou terceiro grau (a menos que o paciente tenha um marca-passo permanente); bradicardia grave (< 50 bpm); síndrome do nó sinusal (incluindo bloqueio sinoatrial); choque cardiogênico; hipotensão grave (pressão arterial sistólica < 85 mmHg).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Insuficiência cardíaca congestiva crônica

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 **DIVELOL®** deve ser mantida até que a estabilidade clínica seja novamente atingida. Ocasionalmente, pode ser necessário reduzir a dose do carvedilol ou, em casos raros, descontinuar-lo temporariamente. Tais episódios não impedem o sucesso de titulação subsequente de **DIVELOL®**. Carvedilol deve ser usado com cautela em combinação com digitálicos, pois ambos os fármacos lentificam a condução AV (vide item “Interações medicamentosas”).

Diabetes

Deve-se ter cautela ao administrar carvedilol a pacientes com diabetes *mellitus*, pois pode estar relacionado com a piora do controle da glicemia ou os sinais e sintomas precoces de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados. Portanto, a monitoração regular da glicemia é necessária nos diabéticos quando **DIVELOL®** for iniciado ou titulado e a terapia hipoglicemiante ajustada adequadamente (vide item “Interações medicamentosas” e “Advertências e precauções – Uso em populações especiais - Pacientes diabéticos”).

Função renal em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva

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

DIVELOL® 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 **DIVELOL®** 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 **DIVELOL**[®] não deve ser descontinuado abruptamente, principalmente em pacientes com cardiopatia isquêmica. A retirada do carvedilol, nesses pacientes, deve ser gradual (ao longo de duas semanas).

Tireotoxicose

DIVELOL[®], como outros betabloqueadores, pode mascarar os sintomas de tireotoxicose.

Reações de hipersensibilidade

Deve-se ter cuidado ao 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 de hipersensibilidade.

Reações adversas cutâneas graves

Casos muito raros de reações adversas cutâneas graves, tais como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, foram relatados durante o tratamento com carvedilol (vide item “Reações adversas – Experiência pós-comercialização”). **DIVELOL**[®] deve ser permanentemente descontinuado em pacientes que apresentarem reações adversas cutâneas graves possivelmente relacionadas com o carvedilol.

Psoríase

Pacientes com história de psoríase associada a tratamento com betabloqueadores só deverão tomar carvedilol após se considerar a relação risco *versus* benefício.

Interações com outros medicamentos

Há um número de importantes interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas com outras drogas (por exemplo, digoxina, ciclosporina, rifampicina, drogas anestésicas e antiarrítmicas) (vide item “Interações medicamentosas” para mais detalhes).

Feocromocitoma

Em pacientes com feocromocitoma, deve-se iniciar um agente alfabloqueador antes do uso de qualquer betabloqueador. Apesar de **DIVELOL**[®] exercer atividades alfa e 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. Deve-se ter cautela ao administrar carvedilol a pacientes com suspeita de angina variante de Prinzmetal.

Doença vascular periférica e fenômeno de Raynaud

DIVELOL[®] deve ser usado com cautela em pacientes com doença vascular periférica (por exemplo, fenômeno de Raynaud), pois os betabloqueadores podem precipitar ou agravar os sintomas de insuficiência arterial.

Bradicardia

DIVELOL[®] pode provocar bradicardia. Se a frequência cardíaca reduzir para menos de 55 batimentos por minuto, a dose do carvedilol deve ser reduzida.

Uso em populações especiais

Pacientes com menos de 18 anos de idade

O uso de **DIVELOL**[®] não é recomendado a pacientes com menos de 18 anos de idade (vide item “Posologia e modo de usar - Pacientes com menos de 18 anos de idade”).

Pacientes idosos

Um estudo realizado em pacientes idosos hipertensos mostrou que não há diferença no perfil de eventos adversos, em comparação com pacientes mais jovens. Outro estudo, que incluiu pacientes idosos com doença coronariana, não mostrou diferença de eventos adversos relatados, em comparação com os relatados por pacientes mais jovens. Portanto, nenhum ajuste de dose da dose inicial é exigido para pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência renal

O suprimento de sangue renal auto regulador é preservado e a filtração glomerular mantém-se inalterada durante o tratamento crônico com carvedilol. Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, não há necessidade de alterar as recomendações de dosagem de carvedilol (vide item “Posologia e modo de usar – Pacientes com insuficiência renal”).

Pacientes com insuficiência hepática

DIVELOL[®] é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática clinicamente manifesta (vide item “Contraindicações”). Um estudo de farmacocinética em pacientes cirróticos demonstrou que a exposição (AUC) a carvedilol aumentou 6,8 vezes em pacientes com insuficiência hepática quando comparados com indivíduos saudáveis.

Pacientes diabéticos

Betabloqueadores podem aumentar a resistência à insulina e mascarar os sintomas da hipoglicemia. Entretanto, vários estudos estabeleceram que os betabloqueadores vasodilatadores, como o carvedilol, estão relacionados com efeitos mais favoráveis nos perfis de glicose e lipídeos. Tem sido demonstrado que carvedilol possui propriedades insulino-sensíveis modestas e pode atenuar algumas manifestações da síndrome metabólica.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item “Segurança pré-clínica”). O risco potencial para os humanos é desconhecido. Não há experiência clínica adequada com carvedilol em mulheres grávidas. Betabloqueadores reduzem a perfusão placentária, podendo resultar em morte fetal intrauterina 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. Em estudos em animais, não há evidência de que carvedilol tenha qualquer efeito teratogênico.

DIVELOL[®] não deve ser usado durante a gravidez a menos que os benefícios potenciais justifiquem o risco potencial.

Estudos em animais demonstraram que carvedilol e/ou seus metabólitos são excretados no leite de ratas. A excreção do carvedilol no leite humano não foi estabelecida. Entretanto, a maioria dos betabloqueadores, em particular os compostos lipofílicos, passa para o leite materno, embora seja em quantidades variáveis. Portanto, a amamentação não é recomendada após a administração de carvedilol.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Devido a reações individuais variáveis (tonturas, cansaço), a capacidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas pode estar comprometida, principalmente no início do tratamento e após os aumentos de doses, nas modificações de terapias ou em combinação com álcool.

Este medicamento pode causar *doping*.

O produto Divelol 6,25 mg contém corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacocinéticas

Efeitos do carvedilol na farmacocinética de outras drogas

Carvedilol é um substrato e também um inibidor de P-glicoproteína. Portanto, a biodisponibilidade de fármacos transportados pela P-glicoproteína pode ser aumentada pela administração concomitante de carvedilol. Além disso, a biodisponibilidade de carvedilol pode ser modificada por indutores ou inibidores de P-glicoproteína.

Digoxina: foi demonstrado um aumento da exposição de digoxina de até 20% em alguns estudos em indivíduos sadios e pacientes com insuficiência cardíaca. Um efeito significativamente maior foi observado em pacientes do sexo masculino em comparação com pacientes do sexo feminino. Portanto, é recomendado o monitoramento dos níveis de digoxina quando o tratamento com carvedilol é iniciado, ajustado ou descontinuado (vide item “Advertências e precauções”). O carvedilol não tem efeito sobre a digoxina quando administrado por via intravenosa.

Ciclosporina: dois estudos em pacientes submetidos a transplantes renal e cardíaco recebendo ciclosporina por via oral (VO) demonstraram um aumento na concentração plasmática de ciclosporina depois da introdução de carvedilol. O carvedilol parece aumentar a exposição de ciclosporina VO em cerca de 10 a 20%. Na tentativa de manter níveis terapêuticos de ciclosporina, foi necessária a redução média de 10 – 20% da dose de ciclosporina. O mecanismo para a interação não é conhecido mas a inibição da atividade da P-glicoproteína no intestino pode estar envolvida. Devido à ampla variabilidade interindividual nos níveis de ciclosporina, recomenda-se que as suas concentrações sejam monitoradas cuidadosamente depois da introdução da terapia com carvedilol e que a dose de ciclosporina seja ajustada adequadamente. No caso de administração intravenosa de ciclosporina, nenhuma interação com carvedilol é esperada.

Efeitos de outras drogas na farmacocinética de carvedilol

Inibidores e indutores de CYP2D6 e CYP2C9 podem modificar estereoseletivamente o metabolismo sistêmico e/ou pré-sistêmico do carvedilol, resultando em concentrações plasmáticas aumentadas ou diminuídas do R e S-carvedilol (vide item “Características farmacológicas – Metabolismo”). Exemplos observados em pacientes ou em indivíduos saudáveis são apresentados a seguir.

Cimetidina: é necessário cautela em pacientes em uso de 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.

Rifampicina: em um estudo incluindo 12 indivíduos sadios, a exposição ao carvedilol diminuiu cerca de 60% durante a administração concomitante com a rifampicina e foi observada uma diminuição do efeito do carvedilol na pressão sanguínea sistólica. O mecanismo de interação não é conhecido mas a inibição da atividade da P-glicoproteína no intestino pode estar envolvida. Aconselha-se o monitoramento cuidadoso da atividade betabloqueadora em pacientes tratados com carvedilol e rifampicina concomitantemente.

Amiodarona: um estudo *in vitro* com microsomas do fígado humano demonstrou que a amiodarona e a desetilamiodarona inibem a oxidação do R e S-carvedilol. A concentração mínima do R e S-carvedilol foi significativamente aumentada em 2,2 vezes em pacientes com insuficiência cardíaca recebendo, concomitantemente, carvedilol e amiodarona quando comparados a pacientes recebendo carvedilol em monoterapia. O efeito do S-carvedilol foi atribuído à desetilamiodarona, um metabólito da amiodarona, que é um potente inibidor da CYP2C9. Aconselha-se o monitoramento da atividade betabloqueadora em pacientes tratados, com carvedilol e amiodarona, concomitantemente.

Fluoxetina e paroxetina: em um estudo randomizado, cruzado, incluindo 10 pacientes com insuficiência cardíaca, a coadministração de fluoxetina, um potente inibidor de CYP2D6, resultou em inibição estereose-

seletiva do metabolismo de carvedilol, com um aumento de 77% em AUC do enantiômero R(+), e um aumento não-estatístico de 35% em AUC do enantiômero S(-) quando comparado com o grupo placebo. No entanto, não foi notada nenhuma diferença em eventos adversos, pressão arterial ou frequência cardíaca entre grupos de tratamento. O efeito de uma dose de paroxetina, um inibidor potente da CYP2D6, na farmacocinética do carvedilol, foi investigado em 12 indivíduos saudáveis após a administração oral. Apesar do aumento significativo na exposição do R e S-carvedilol, nenhum efeito clínico foi observado nesses indivíduos saudáveis.

Interações Farmacodinâmicas

Insulina ou hipoglicemiantes orais: agentes com propriedades betabloqueadoras podem aumentar o efeito redutor da glicemia da insulina e de hipoglicemiantes orais. Os sinais de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados (especialmente a taquicardia). Em pacientes recebendo insulina ou hipoglicemiantes orais, o monitoramento regular de glicemia é, portanto, recomendável (vide item “Advertências e precauções”).

Agentes depletadores de catecolaminas: pacientes em uso concomitante de agentes com propriedades betabloqueadoras e fármacos que possam depletar catecolaminas (por exemplo, reserpina e inibidores de monoamina-oxidase) devem ser observados com cuidado em relação a sinais de hipotensão e/ou bradicardia grave.

Digoxina: o uso combinado de beta-bloqueadores e digoxina pode resultar no prolongamento aditivo de tempo de condução átrio-ventricular (AV).

Bloqueadores do canal de cálcio não diidropiridina, amiodarona ou outros antiarrítmicos: em combinação com carvedilol, podem aumentar o risco de distúrbios de condução AV. Casos isolados de distúrbios da condução (raramente com comprometimento hemodinâmico) foram observados quando carvedilol é coadministrado com diltiazem. Tal como acontece com outros betabloqueadores, se o carvedilol for administrado por via oral com bloqueadores do canal de cálcio não diidropiridina do tipo verapamil ou diltiazem, amiodarona ou outros antiarrítmicos, recomenda-se o monitoramento do ECG e da pressão arterial.

Clonidina: a administração de clonidina associada a betabloqueadores pode potencializar os efeitos de redução de pressão arterial e frequência cardíaca. Quando for necessário interromper o tratamento com agentes betabloqueadores e clonidina, o betabloqueador deve ser o primeiro a ser retirado. A terapia com clonidina pode ser descontinuada vários dias depois, reduzindo gradualmente a dose.

Anti-hipertensivos: como outros betabloqueadores, carvedilol pode potencializar o efeito de outros fármacos administrados concomitantemente que apresentem ação anti-hipertensiva (por exemplo, antagonistas de receptor alfa-1) ou tenham hipotensão como parte de seu perfil de efeitos adversos.

Agentes anestésicos: recomenda-se monitoramento cuidadoso de sinais vitais durante anestesia devido aos efeitos inotrópicos negativos e hipotensores sinérgicos de carvedilol e fármacos anestésicos.

AINEs: o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e bloqueadores beta-adrenérgicos pode resultar em aumento de pressão arterial e menor controle da pressão arterial.

Broncodilatadores beta-agonistas: betabloqueadores não cardiosseletivos fazem oposição aos efeitos broncodilatadores de fármacos com ação brônquica beta-agonista. Recomenda-se monitoramento cuidadoso dos pacientes.

Glicosídeos cardíacos: administração concomitante do carvedilol e glicosídeos cardíacos pode prolongar o tempo de condução AV.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico e características organolépticas

DIVELOL® 3,125 mg: Comprimido branco a quase branco, circular, biconvexo, gravado com “T” em uma das faces; sulcado e dupla gravação “T” na outra face.

DIVELOL® 6,25 mg: Comprimido revestido amarelo, circular, biconvexo, gravado “S” em uma das faces, sulcado e dupla gravação “S” na outra face

DIVELOL® 12,5 mg: Comprimido branco a quase branco, circular, biconvexo, gravação “D” em uma das faces; duplo sulco e dupla gravação “D” na outra face.

DIVELOL® 25 mg: Comprimido branco a quase branco, circular, biconvexo, gravação “V” em uma das faces, duplo sulco e dupla gravação “V” na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DIVELOL® deve ser administrado por via oral.

Duração do tratamento: o tratamento com **DIVELOL®** 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 (ICC)

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 desses medicamentos devem ser estabilizadas antes de iniciar o tratamento com **DIVELOL®**.

A dose inicial recomendada é 3,125 mg, 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 ICC leve, moderada ou grave, com peso inferior a 85 kg. Em pacientes com ICC 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 devem ser tratadas com aumento da dose do diurético. Ocasionalmente, pode ser necessário reduzir a dose ou descontinuar temporariamente o tratamento com **DIVELOL**[®].

Se o 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 utilizado, deverá ser reduzida, seguida por redução da dose do carvedilol, se necessário. A dose de **DIVELOL**[®] não deverá ser aumentada até que os sintomas de piora da insuficiência cardíaca ou de vasodilatação estejam estabilizados.

DIVELOL[®] 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.

Pacientes com insuficiência renal

Dados farmacocinéticos disponíveis (vide item “Farmacocinética em populações especiais”) e estudos clínicos publicados (vide item “Advertências e precauções – Uso em populações especiais - Insuficiência renal”) em pacientes com diversos graus de comprometimento de função renal (incluindo insuficiência renal) sugerem que não são necessárias alterações nas doses recomendadas de carvedilol em pacientes com insuficiência renal moderada a grave.

Pacientes com menos de 18 anos de idade

A segurança e eficácia do carvedilol em crianças e adolescentes (< 18 anos) ainda não foram estabelecidas (vide item “Farmacocinética em populações especiais” e “Advertências e precauções - Uso em populações especiais”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao medicamento estão listadas de acordo com as classes dos sistemas orgânicos definidos pelo MedDRA e CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*). As categorias de frequências são:

Muito comum	≥1/10
Comum	≥1/100 e <1/10
Incomum	≥1/1.000 e <1/100
Rara	≥1/10.000 e <1/1.000
Muito rara	<1/10.000

A tabela 1 abaixo resume os efeitos indesejáveis que foram reportados com o uso de carvedilol em estudos clínicos pivotais:

Tabela 1 Reações adversas ao medicamento em estudos clínicos

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
Distúrbios do sistema linfático e do sangue	Anemia	Comum
	Trombocitopenia	Rara

	Leucopenia	Muito Rara
Distúrbios cardíacos	Insuficiência cardíaca	Muito comum
	Bradycardia	Comum
	Hipervolemia	Comum
	Sobrecarga hídrica	Comum
	Bloqueio atrioventricular	Incomum
	Angina <i>pectoris</i>	Incomum
Distúrbios nos olhos	Alterações visuais	Comum
	Redução do lacrimejamento (secura do olho)	Comum
	Irritação ocular	Comum
Distúrbios gastrintestinais	Náusea	Comum
	Diarreia	Comum
	Vômito	Comum
	Dispepsia	Comum
	Dor abdominal	Comum
	Constipação	Incomum
	Secura da boca	Rara
Distúrbios gerais e das condições do local de administração	Astenia (fadiga)	Muito comum
	Edema	Comum
	Dor	Comum
Distúrbios hepatobiliares	Aumento da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gamaglutamiltransferase (GGT)	Muito Rara
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Muito Rara
Infecções e infestações	Pneumonia	Comum
	Bronquite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Aumento do peso	Comum
	Hipercolesterolemia	Comum
	Piora do controle da glicemia (hiperglicemia, hipoglicemia) em pacientes com diabetes preexistente	Comum
Distúrbios muscoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor em extremidades	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Cefaleia	Muito comum
	Síncope, pre-síncope	Comum
	Parestesia	Incomum
Distúrbios psiquiátricos	Depressão, humor deprimido	Comum
	Distúrbios do sono	Incomum
Distúrbios renais e urinários	Insuficiência renal e anormalidades na função renal em pacientes com doença vascular difusa e/ou insuficiência renal subjacente	Comum
	Distúrbios miccionais	Rara
Distúrbios da mama e do sistema reprodutor	Disfunção erétil	Incomum

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia	Comum
	Edema pulmonar	Comum
	Asma em pacientes predispostos	Comum
	Congestão nasal	Rara
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos	Reações na pele (por exemplo, exantema alérgica, dermatite, urticária, prurido, lesões psoriásicas e do tipo líquen plano)	Incomum
Distúrbios vasculares	Hipotensão	Muito comum
	Hipotensão ortostática	Comum
	Distúrbios da circulação periférica (extremidades frias, doença vascular periférica, exacerbação de claudicação intermitente e fenômeno de Raynaud)	Comum
	Hipertensão	Comum

Descrição das reações adversas selecionadas

A frequência de reações adversas não é dependente da dose, com exceção de tonturas, alterações visuais e bradicardia. Tontura, síncope, cefaleia e astenia são, normalmente, leves e ocorrem, geralmente, no início do tratamento.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer piora da insuficiência cardíaca ou retenção hídrica durante a titulação do carvedilol (vide item “Advertências e precauções”).

A insuficiência cardíaca foi um evento adverso reportado muito comumente em ambos os grupos de tratamento com placebo (14,5%) e carvedilol (15,4%), em pacientes com disfunção ventricular esquerda após infarto agudo do miocárdio.

Deterioração reversível da função renal foi observada durante tratamento com carvedilol em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e baixa pressão arterial, cardiopatia isquêmica, doença vascular difusa e/ou insuficiência renal subjacente (vide item “Advertências e precauções”).

Experiência pós-comercialização

Os seguintes eventos adversos foram identificados durante o uso de carvedilol pós-comercialização. Por esses eventos serem reportados por uma população de tamanho indefinido, não é sempre possível estimar as suas frequências e/ou estabelecer uma relação causal com a exposição à droga.

Distúrbios de metabolismo e nutricionais: devido às propriedades betabloqueadoras, é possível que diabetes *mellitus* latente se manifeste, que diabetes manifestado se agrave e que a contra-regulação da glicose seja inibida.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: alopecia. Reações adversas cutâneas grave, como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson (vide item “Advertências e precauções”).

Distúrbios renais e urinários: foram reportados casos isolados de incontinência urinária em mulheres, os quais foram resolvidos com a descontinuação da medicação.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais de superdose

A superdose pode causar hipotensão grave, bradicardia, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e parada cardíaca. Problemas respiratórios, broncoespasmo, vômitos, alterações da consciência e convulsões generalizadas também podem ocorrer.

Tratamento da superdose

Os pacientes devem ser monitorados para os sinais e sintomas mencionados acima e gerenciados de acordo com o melhor julgamento clínico e de acordo com prática padrão para pacientes com superdose de betabloqueadores (por exemplo, atropina, marca-passo transvenoso, glucagon, inibidor da fosfodiesterase, tais como amiodarona ou milrinona e beta-simpaticomiméticos).

Nota importante

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 gravidade da superdose e deverá ser mantida até a estabilização da condição do paciente. Foram relatados casos de superdose 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S. Nº 1.0146.0065

Farm. Resp.: Dr. Roberto Andrade Milan

CRF-SP nº 8.956



LABORATÓRIOS BALDACCI LTDA

Rua Pedro de Toledo, 520 - Vl. Clementino - São Paulo - SP

CNPJ: 61.150.447/0001-31

Indústria Brasileira

SAC
0800 133 222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados da alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/05/2014	0416811/14-9	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula RDC 60/12	27/05/2014	0416811/14-9	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula RDC 60/12	27/05/2014	Adequação a bula padrão	VP/VPS	Comprimidos de 3,125 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos Comprimidos de 6,25 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos revestidos Comprimidos de 12,5 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos Comprimidos de 25,0 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos
28/08/2014	0716991/14-4	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula RDC 60/12	28/08/2014	0716991/14-4	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula RDC 60/12	27/05/2014	Adequação a bula padrão	VP/VPS	Comprimidos de 3,125 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos Comprimidos de 6,25 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos revestidos Comprimidos de 12,5 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos Comprimidos de 25,0 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos
25/03/2015	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/03/2015	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/03/2015	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos de 3,125 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos Comprimidos de 6,25 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos revestidos Comprimidos de 12,5 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos Comprimidos de 25,0 mg é apresentado com 28 e 60 comprimidos