

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Carivalan 6,25 mg/5 mg comprimidos revestidos por película
[Carivalan 6,25 mg/7,5 mg comprimidos revestidos por película]
[Carivalan 12,5 mg/5 mg comprimidos revestidos por película]
[Carivalan 12,5 mg/7,5 mg comprimidos revestidos por película]
[Carivalan 25 mg/5 mg comprimidos revestidos por película]
[Carivalan 25 mg/7,5 mg comprimidos revestidos por película]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido revestido por película contém 6,25 mg de carvedilol e 5 mg de ivabradina (equivalente a 5,390 mg de cloridrato de ivabradina).

[Um comprimido revestido por película contém 6,25 mg de carvedilol e 7,5 mg de ivabradina (equivalente a 8,085 mg de cloridrato de ivabradina)]

[Um comprimido revestido por película contém 12,5 mg de carvedilol e 5 mg de ivabradina (equivalente a 5,390 mg de cloridrato de ivabradina)]

[Um comprimido revestido por película contém 12,5 mg de carvedilol e 7,5 mg de ivabradina (equivalente a 8,085 mg de cloridrato de ivabradina)]

[Um comprimido revestido por película contém 25 mg de carvedilol e 5 mg de ivabradina (equivalente a 5,390 mg de cloridrato de ivabradina)]

[Um comprimido revestido por película contém 25 mg de carvedilol e 7,5 mg de ivabradina (equivalente a 8,085 mg de cloridrato de ivabradina)]

Excipiente com efeito conhecido: lactose mono-hidratada (68,055 mg para Carivalan 6,25/5 mg, 65,360 mg para Carivalan 6,25/7,5 mg, 78,710 mg para Carivalan 12,5/5 mg, 76,015 mg para Carivalan 12,5/7,5 mg, 85,530 mg para Carivalan 25/5 mg e 82,835 mg para Carivalan 25/7,5 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, de cor branca, hexagonal (6,25/5 mg) (maior diagonal 7,3 mm) gravado com CI2 numa face e  na outra face.

[Comprimido revestido por película, de cor amarela, hexagonal (6,25/7,5 mg) (maior diagonal 7,3 mm) gravado com CI3 numa face e  na outra face.]

[Comprimido revestido por película, de cor branca, elíptico (12,5/5 mg) (10,6 mm x 5,3 mm) gravado com CI4 numa face e  na outra face]

[Comprimido revestido por película, de cor amarela, elíptico (12,5/7,5 mg) (10,6 mm x 5,3 mm) gravado com CI5 numa face e  na outra face.]

[Comprimido revestido por película, de cor branca, octogonal, (25/5 mg) (diâmetro 7,8 mm) gravado com CI6 numa face e  na outra face.]

[Comprimido revestido por película, de cor amarela, octogonal (25/7,5 mg) (diâmetro 7,8 mm) gravado com CI7 numa face e  na outra face.]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carivalan está indicado como terapêutica de substituição em doentes adultos com ritmo sinusal normal já controlado com ivabradina e carvedilol em coadministração no mesmo nível de doses para:

- tratamento sintomático da angina de peito crónica estável em doentes com doença arterial coronária
- tratamento de insuficiência cardíaca crónica (classes NYHA II-IV) com disfunção sistólica

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Carivalan é de um comprimido, duas vezes por dia, de manhã e à noite.

Carivalan só deve ser utilizado em doentes controlados com doses estáveis dos componentes individuais administrados em simultâneo, quando o carvedilol e a ivabradina estiverem na sua dose ótima.

A dose da associação fixa não é apropriada para início da terapêutica.

Caso seja necessário alterar a posologia, o ajuste da dose deverá ser feito com os componentes individuais carvedilol e ivabradina, assegurando que o doente é mantido na dose ótima de carvedilol e ivabradina. Recomenda-se que a decisão de ajustar o tratamento seja tomada tendo disponível uma série de medições da frequência cardíaca, ECG ou monitorização ambulatória de 24 horas.

Se, durante o tratamento, a frequência cardíaca diminuir para menos de 50 batimentos por minuto em repouso ou se o doente apresentar sintomas relacionados com bradicardia, nomeadamente tonturas, fadiga ou hipotensão, a redução da dose deve ser feita com os componentes individuais, carvedilol e ivabradina, assegurando que o doente é mantido na dose ótima destes fármacos. Após a diminuição da dose, a frequência cardíaca deve ser monitorizada (ver secção 4.4).

O tratamento deve ser descontinuado se a frequência cardíaca se mantiver abaixo dos 50 bpm ou se os sintomas de bradicardia persistirem apesar da redução da dose.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal e *clearance* da creatinina acima de 15 ml/min (ver secção 5.2) e PAS >100 mmHg.

Não existem dados disponíveis em doentes com *clearance* da creatinina abaixo de 15 ml/min. Consequentemente, Carivalan deve ser utilizado com precaução nesta população de doentes.

Recomenda-se a monitorização da função renal em doentes com insuficiência cardíaca crónica e PAS <100 mmHg.

Compromisso hepático

Poderá ser necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

Devem tomar-se precauções em doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.4 e 5.2).

Carivalan está contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 5.2)

Idosos

Carivalan pode ser administrado a doentes idosos, com precaução (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Carivalan em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis com Carivalan. Os dados para a ivabradina são apresentados na secção 5.1.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos de Carivalan devem ser tomados duas vezes por dia durante as refeições (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer outro betabloqueador ou a qualquer um dos excipientes referidos na secção 6.1;
- Compromisso hepático grave;
- Insuficiência cardíaca aguda ou instável/descompensada;
- Angina instável;
- Angina de Prinzmetal;
- Bloqueio AV de 2º e 3º graus;
- Síndrome do nóculo sinusal (inclusive bloqueio sino-auricular);
- Bradicardia sintomática ou grave (<50 bpm);
- Enfarte agudo do miocárdio;
- Choque cardiogénico;

- Dependência de *pacemaker* (frequência cardíaca imposta exclusivamente pelo *pacemaker*);
- Doença vascular periférica grave (p. ex. fenómeno de Raynaud);
- Hipotensão grave (pressão arterial sistólica <90 mmHg, pressão arterial diastólica <50 mmHg);
- Doença pulmonar obstrutiva crónica associada a obstrução brônquica;
- História de broncospasmo ou asma;
- Acidose metabólica;
- Feocromocitoma não tratado;
- Combinação com verapamilo ou diltiazem, que são inibidores moderados do CYP3A4, com propriedades de reduzir a frequência cardíaca (ver secção 4.5);
- Combinação com inibidores potentes do citocromo P450 3A4, tais como antifúngicos azóis (cetoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina oral, josamicina, telitromicina), inibidores da protease do VIH (nelfinavir, ritonavir) e nefazodona (ver secções 4.5 e 5.2);
- Gravidez, aleitamento e mulheres com potencial para engravidar que não estejam a usar medidas contraceptivas apropriadas (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Precauções especiais

Ausência de benefício nos resultados clínicos, em doentes com angina de peito crónica estável sintomática

Carivalan está indicado apenas no tratamento sintomático da angina de peito crónica estável, uma vez que a ivabradina não tem benefícios nos resultados cardiovasculares (por exemplo: enfarte do miocárdio ou morte cardiovascular) (ver secção 5.1).

Avaliação da frequência cardíaca

Uma vez que a frequência cardíaca pode variar consideravelmente ao longo do tempo, uma série de medições da frequência cardíaca, ECG ou monitorização ambulatória de 24 horas devem ser considerados para determinar a frequência cardíaca em repouso em doentes sob tratamento com ivabradina, quando a titulação é considerada. Esta recomendação também se aplica a doentes com uma frequência cardíaca baixa, em particular, quando a frequência cardíaca diminui abaixo de 50 bpm ou após redução da dose (ver secção 4.2).

Arritmias cardíacas

A ivabradina não é eficaz no tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas e, provavelmente, perde a sua eficácia quando ocorre uma taquiarritmia (por ex. taquicardia ventricular ou supraventricular). Assim, o Carivalan não é recomendado em doentes com fibrilhação auricular ou outras arritmias cardíacas que interferem com a função do nódulo sinusal.

O risco de desenvolver fibrilhação auricular aumenta em doentes tratados com ivabradina (ver secção 4.8). A fibrilhação auricular tem sido mais comum em doentes que utilizam concomitantemente amiodarona ou antiarrítmicos potentes de classe I. Recomenda-se a

monitorização clínica regular da ocorrência de fibrilhação auricular (persistente ou paroxística) dos doentes tratados com ivabradina, que deve também incluir monitorização por ECG se clinicamente indicado (i.e. em caso de angina agravada, palpitações, pulso irregular).

Os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas da fibrilhação auricular e avisados para contactarem o seu médico, se estes ocorrerem. Caso se desenvolva fibrilhação auricular durante o tratamento, a relação entre os benefícios e os riscos de continuar o tratamento com Carivalan deve ser cuidadosamente reconsiderada.

Doentes insuficientes cardíacos crónicos com defeitos na condução intraventricular (bloqueio completo do ramo esquerdo do feixe de His, bloqueio completo do ramo direito do feixe de His) e dessincronia ventricular devem ser cuidadosamente monitorizados.

Utilização em doentes com frequência cardíaca baixa

Carivalan não pode ser iniciado em doentes com uma frequência cardíaca em repouso inferior a 50 batimentos por minuto (ver secção 4.3).

Se, durante o tratamento com Carivalan, a frequência cardíaca em repouso descer persistentemente abaixo de 50 bpm ou se o doente apresentar sintomas relacionados com bradicardia, tais como tonturas, fadiga ou hipotensão, a redução da dose deve ser feita com os componentes individuais, assegurando que o doente é mantido na dose ótima de carvedilol e ivabradina ou que o tratamento é descontinuado (ver secção 4.2).

Combinação com bloqueadores dos canais de cálcio

A utilização concomitante de Carivalan com bloqueadores dos canais do cálcio que reduzem a frequência cardíaca, tais como verapamilo ou diltiazem, é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5). Não surgiu qualquer problema de segurança relacionado com a combinação de ivabradina com nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos, tal como a amlodipina. Não foi estabelecida eficácia adicional da ivabradina em combinação com bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos (ver secção 5.1).

Insuficiência cardíaca crónica

A insuficiência cardíaca deve estar estável antes de se considerar o tratamento com Carivalan. Carivalan não está recomendado em doentes com insuficiência cardíaca com classificação funcional IV da NYHA devido à quantidade limitada de dados com a ivabradina nesta população.

Carivalan deve ser utilizado com precaução quando associado a digitálicos glicosídeos uma vez que estes produtos, tal como o carvedilol, podem abrandar a condução AV (ver secção 4.5).

AVC

A utilização de Carivalan não é recomendada imediatamente após um AVC porque não existem dados disponíveis sobre a ivabradina nestas situações.

Função visual

A ivabradina influencia a função retiniana. Não existe evidência de efeito tóxico na retina com tratamento a longo prazo com ivabradina (ver secção 5.1). A interrupção do tratamento deve ser considerada se ocorrer alguma deterioração inesperada na função visual. Devem tomar-se precauções em doentes com retinite pigmentosa.

Precauções de utilização

Interromper o tratamento

Caso seja necessário, pode interromper-se a toma de ivabradina, contudo, deve evitar-se a cessação abrupta da terapêutica com um betabloqueador, especialmente em doentes com doença isquémica. O fim do tratamento com Carivalan deve ser imediatamente seguido da toma de um comprimido individual de carvedilol de forma a assegurar que o doente é mantido numa dose ótima de carvedilol. A posologia individual de carvedilol deve ser reduzida gradualmente, por exemplo, reduzindo a dose diária para metade, a cada três dias. Caso seja necessário, deve ser iniciada simultaneamente terapêutica de substituição para evitar a exacerbação da angina de peito. Se o doente desenvolver sintomas, a dose deve ser reduzida mais lentamente.

Função renal na insuficiência cardíaca congestiva

Foi observado agravamento reversível da função renal com carvedilol, em doentes com insuficiência cardíaca crónica e baixa pressão arterial (PAS < 100 mmHg), doença cardíaca isquémica e doença vascular difusa e/ou insuficiência renal subjacente.

Doentes com hipotensão

Os dados existentes em doentes com hipotensão ligeira a moderada são limitados e, conseqüentemente, a ivabradina deve ser utilizada com precaução nestes doentes. O Carivalan é contraindicado em doentes com hipotensão grave (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 50 mmHg) (ver secção 4.3).

Fibrilhação auricular – Arritmias cardíacas

Não existe evidência de risco de bradicardia (excessiva) no retorno ao ritmo sinusal quando é iniciada cardioversão farmacológica em doentes tratados com ivabradina. No entanto, na ausência de mais dados, deve ser considerada cardioversão elétrica não urgente 24 horas após a última dose de Carivalan.

Utilização em doentes com síndrome QT congénito ou tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT

A utilização de Carivalan em doentes com síndrome QT congénito ou tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT deve ser evitada (ver secção 4.5). Se a combinação for necessária, impõe-se cuidadosa monitorização cardíaca. A diminuição da frequência cardíaca, como a causada pela ivabradina, pode exacerbar o prolongamento do intervalo QT, o que pode dar origem a arritmias graves, em particular Torsades de pointes.

Doentes hipertensos que requerem modificações do tratamento da pressão arterial

No estudo SHIFT houve mais doentes a apresentarem episódios de aumento da pressão arterial quando tratados com ivabradina (7,1%) comparativamente aos doentes tratados

com placebo (6,1%). Estes episódios ocorreram com maior frequência pouco tempo após a modificação do tratamento da pressão arterial, foram transitórios e não afetaram o efeito do tratamento da ivabradina. Quando forem feitas modificações ao tratamento de doentes com insuficiência cardíaca crónica tratados com ivabradina, a pressão arterial deve ser monitorizada em intervalos apropriados (ver secção 4.8).

Doentes diabéticos

O carvedilol pode mascarar os sintomas e sinais de hipoglicemia aguda. Ocasionalmente, pode ocorrer deficiente controlo da glicemia em doentes com diabetes *mellitus* e insuficiência cardíaca, associado à utilização de carvedilol. Assim, é necessária a monitorização cuidadosa dos doentes diabéticos medicados com Carivalan através de medições regulares da glicemia e do ajuste da medicação hipoglicemiante, conforme necessário (ver secção 4.5).

Doença vascular periférica

Carivalan deve ser utilizado com precaução em doentes com doença vascular periférica, uma vez que os betabloqueadores podem precipitar ou agravar os sintomas da doença. O mesmo se aplica aos doentes com síndrome de Raynaud, uma vez que poder haver exacerbação ou agravamento dos sintomas. Carivalan está contraindicado em caso de doença vascular periférica grave (ver secção 4.3).

Anestesia e cirurgia major

Os betabloqueadores diminuem o risco de arritmias sob anestesia, mas o risco de hipotensão pode aumentar. Assim, devem ser tomadas precauções quando são utilizados determinados anestésicos, devido ao sinergismo nos efeitos inotrópicos negativos do carvedilol e dos anestésicos (ver secção 4.5).

Tirotoxicose/hipertiroidismo

Os betabloqueadores, como é o caso do carvedilol, podem mascarar os sinais de hipertiroidismo e os sintomas de tirotoxicose.

Lentes de contacto

Os utilizadores de lentes de contacto medicados com Carivalan devem ser advertidos da possibilidade de redução de produção de lágrimas devido ao componente carvedilol.

Hipersensibilidade

Carivalan 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 betabloqueadores, como o carvedilol, podem aumentar a sensibilidade aos alérgenos e a gravidade das reações anafiláticas.

Psoríase

Em doentes com história pessoal ou familiar de psoríase associada a tratamento com betabloqueadores, o Carivalan só deve ser prescrito após uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios dado os bloqueadores -beta poderem agravar as reações cutâneas.

Feocromocitoma

Em doentes com feocromocitoma, deve ser iniciado tratamento com um alfabloqueador antes da utilização de um betabloqueador. Apesar de o carvedilol ter atividade farmacológica alfa e betabloqueadora, não existem dados relativos à utilização de carvedilol nesta patologia. Assim, em doentes em que se suspeite de feocromocitoma, a administração de Carivalan deve ser feita com precaução.

Outras precauções

Devido à insuficiência de dados clínicos, carvedilol não deve ser administrado a doentes com hipertensão lábil ou hipertensão secundária, hipotensão ortostática, miocardite aguda, estenose hemodinamicamente relevante das válvulas cardíacas ou da câmara de saída ventricular, doença arterial periférica em fase terminal ou que estejam medicados concomitantemente com um antagonista dos recetor alfa1 ou com um agonista dos recetores alfa2.

Excipientes

Como os comprimidos contêm lactose, doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Carivalan contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Desportistas:

Este medicamento contém a substância ativa carvedilol que pode originar uma reação positiva em controlos antidopagem.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se observaram interações entre o carvedilol e a ivabradina num estudo de interações efetuado em voluntários saudáveis. A informação que se conhece sobre interações com outros medicamentos para cada uma das substâncias ativas isoladas, é disponibilizada em seguida.

A ivabradina é metabolizada só pelo CYP3A4 e é um inibidor muito fraco deste citocromo. A ivabradina demonstrou não influenciar o metabolismo e as concentrações plasmáticas de outros substratos do CYP3A4 (inibidores fracos, moderados e potentes). Os inibidores e indutores do CYP3A4 são suscetíveis de interação com a ivabradina e influenciam o seu metabolismo e farmacocinética num grau clinicamente significativo. Estudos de interação medicamentosa estabeleceram que os inibidores do CYP3A4 aumentam as concentrações plasmáticas de ivabradina, enquanto os indutores as diminuem. O aumento das concentrações plasmáticas de ivabradina pode estar associado ao risco de bradicardia excessiva (ver secção 4.4).

O carvedilol é tanto um substrato como um inibidor da glicoproteína-P. Por conseguinte, é possível que a biodisponibilidade dos fármacos transportados pela glicoproteína-P aumente

com a administração concomitante de carvedilol. Além disso, a biodisponibilidade do carvedilol pode ser alterada pelos indutores ou inibidores da glicoproteína-P.

Tanto os inibidores como os indutores das isoenzimas CYP2D6 e CYP2C9 podem alterar o metabolismo sistémico e pré-sistémico de carvedilol de forma estereosseletiva, o que pode diminuir ou aumentar a concentração plasmática de R e S-carvedilol (ver secção 5.2).

Algumas das interações que foram observadas em doentes ou em indivíduos saudáveis são descritas em seguida. Todavia, esta lista não é exaustiva.

Utilização concomitante contraindicada (ver secção 4.3):

Interação conhecida com o medicamento	Componente	Interação com outros medicamentos
Inibidores potentes do CYP3A4 (antifúngicos azóis (cetoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina oral, josamicina, telitromicina), inibidores da protease do VIH (nelfinavir, ritonavir) e nefazodona	Ivabradina <i>Utilização concomitante contraindicada</i>	Interação farmacocinética: A utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 é contraindicada. Os inibidores potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol (200 mg uma vez por dia) e a josamicina (1 g duas vezes por dia) aumentaram a exposição plasmática média à ivabradina em 7 a 8 vezes. (ver secção 4.3)
	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	Os doentes medicados com inibidores enzimáticos do citocromo P450 (p.ex.cimetidina, fluoxetina, verapamilo, cetoconazol, haloperidol, eritromicina) devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento concomitante com carvedilol.
Inibidores moderados do CYP3A4 (diltiazem, verapamilo)	Ivabradina <i>Utilização concomitante contraindicada</i>	Interação farmacocinética e farmacodinâmica: estudos específicos de interação em voluntários saudáveis e doentes mostraram que a combinação de ivabradina com os agentes que reduzem a frequência cardíaca diltiazem ou verapamilo resultou num aumento da exposição à ivabradina (aumento de 2 a 3 vezes na AUC) e numa redução adicional da frequência cardíaca de 5 bpm. (ver secção 4.3).

Interação conhecida com o medicamento	Componente	Interação com outros medicamentos
	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	Foram observados casos isolados de perturbações da condução (raramente com implicação hemodinâmica) quando o carvedilol foi administrado com diltiazem ou verapamilo. À semelhança de outros betabloqueadores, caso se pretenda coadministrar carvedilol com bloqueadores dos canais do cálcio do tipo verapamilo ou diltiazem, recomenda-se a monitorização do ECG e da pressão arterial, uma vez que esta coadministração pode aumentar o risco de perturbações da condução AV.

Utilização concomitante não recomendada (ver secção 4.4):

Interação conhecida com o medicamento	Componente	Interação com outros medicamentos
Medicamentos que prolongam o intervalo QT <u>Medicamentos cardiovasculares que prolongam o intervalo QT</u> (por ex. quinidina, disopiramida, bepridilo, sotalol, ibutilida, amiodarona). <u>Medicamentos não cardiovasculares que prolongam o intervalo QT</u> (por ex. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida e eritromicina intravenosa).	Ivabradina <i>Utilização concomitante não recomendada</i>	A utilização concomitante de medicamentos cardiovasculares e não cardiovasculares que prolongam o intervalo QT e de ivabradina deve ser evitada, uma vez que o prolongamento do QT pode ser exacerbado pela diminuição da frequência cardíaca. Se a combinação for necessária, impõe-se cuidadosa monitorização cardíaca. (ver secção 4.4).
	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções com a amiodarona</i>	Em doentes com insuficiência cardíaca a amiodarona diminuiu a depuração do S-carvedilol, muito provavelmente através da inibição do CYP2C9. A concentração plasmática média de R-carvedilol permaneceu inalterada. Consequentemente, existe um risco potencial de aumento do bloqueio-beta provocado por um aumento da concentração plasmática de S-carvedilol. Foram observados casos isolados de perturbações da

Interação conhecida com o medicamento	Componente	Interação com outros medicamentos
		condução (raramente com implicação hemodinâmica) quando o carvedilol foi administrado com amiodarona. A coadministração de carvedilol e amiodarona (oral) deve ser cuidadosamente monitorizada dado já terem sido notificados casos de bradicardia, paragem cardíaca e fibrilhação ventricular pouco tempo após o início do tratamento concomitante.
Fármacos antiarrítmicos intravenosos (além do verapamilo, diltiazem)	Carvedilol <i>Utilização concomitante não recomendada</i>	Existe risco de insuficiência cardíaca em caso de coadministração intravenosa de fármacos antiarrítmicos de classe Ia ou Ic e carvedilol. A utilização concomitante de betabloqueadores com este tipo de fármacos deve ser cuidadosamente monitorizada
Sumo de toranja	Ivabradina <i>Utilização concomitante não recomendada</i>	A exposição à ivabradina aumentou 2 vezes após a coadministração com sumo de toranja. Assim, deve evitar-se a ingestão de sumo de toranja com ivabradina.

Utilização concomitante com precauções:

Interação conhecida com o medicamento	Componente	Interação com outros medicamentos
Inibidores moderados do CYP3A4 (além do diltiazem, verapamilo) por ex. fluconazol	Ivabradina <i>Utilização concomitante com precauções</i>	A utilização concomitante de ivabradina com outros inibidores moderados do CYP3A4 (por ex. fluconazol) pode ser considerada na dose inicial de 2,5 mg duas vezes por dia e se a frequência cardíaca em repouso for superior a 70 bpm, com monitorização da frequência cardíaca.
Indutores enzimáticos do citocromo P450	Ivabradina <i>Utilização concomitante com precauções</i>	Indutores do CYP3A4: os indutores do CYP3A4 (por ex. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, <i>Hypericum perforatum</i> [Hipericão - Erva de S. João]) podem diminuir a exposição e a atividade da ivabradina. A

Interação conhecida com o medicamento	Componente	Interação com outros medicamentos
		utilização concomitante de medicamentos indutores do CYP3A4 pode requerer um ajuste de dose de ivabradina. A combinação de ivabradina 10 mg duas vezes por dia com o hipericão mostrou reduzir a AUC da ivabradina em metade. A ingestão do hipericão deve ser restringida durante o tratamento com ivabradina.
	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções com rifampicina</i>	Num estudo em 12 indivíduos saudáveis, a administração de rifampicina com carvedilol diminuiu as concentrações plasmáticas de carvedilol em cerca de 70%, muito provavelmente ao induzir a glicoproteína-P, o que provocou uma diminuição na absorção intestinal de carvedilol e um efeito anti-hipertensor.
Cimetidina	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	A cimetidina aumentou a AUC de carvedilol em cerca de 30% sem provocar alterações na C _{max} . Poderá ser necessário ter cuidado com os doentes medicados com inibidores das oxidases de função mista (por ex. cimetidina), uma vez que podem aumentar os níveis séricos de carvedilol. No entanto, com base no efeito relativamente pequeno da cimetidina nos níveis de carvedilol, a probabilidade de interações clínicas importantes é mínima
Fluoxetina	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	Num estudo cruzado e aleatorizado em 10 doentes com insuficiência cardíaca, a coadministração de carvedilol e fluoxetina, um potente inibidor do CYP2D6, resultou na inibição estereosseletiva do metabolismo de carvedilol com um aumento de 77% na AUC média do enantiómero R(+). No entanto, não

Interação conhecida com o medicamento	Componente	Interação com outros medicamentos
		se observaram diferenças entre os grupos de tratamento nos eventos adversos, pressão arterial ou frequência cardíaca.
Glicosídeos cardíacos (digoxina, digitoxina)	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	As concentrações de digoxina e digitoxina aumentam quando a digoxina e o carvedilol são administrados concomitantemente. Tanto a digoxina, como a digitoxina e o carvedilol prolongam o tempo de condução AV e, portanto, recomenda-se maior monitorização dos níveis de digoxina ao iniciar, ajustar ou descontinuar o tratamento com Carivalan.
Ciclosporina	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	Dois estudos em doentes com transplante renal e cardíaco medicados com ciclosporina oral mostraram um aumento da concentração plasmática de ciclosporina após o início do tratamento com carvedilol. O carvedilol parece aumentar a absorção da ciclosporina administrada por via oral, ao inibir a atividade da glicoproteína-P no intestino. De forma a manter os níveis terapêuticos, foi necessário reduzir a dose de ciclosporina em cerca de 30% dos doentes, enquanto outros não necessitaram de qualquer ajuste de dose. Em média, a dose nestes doentes foi reduzida em cerca de 20%. Devido à elevada variabilidade de dose entre indivíduos, recomenda-se que as concentrações de ciclosporina sejam cuidadosamente monitorizadas após o início de Carivalan e que a dose de ciclosporina seja ajustada adequadamente. Não se prevê interação entre o carvedilol e a

Interação conhecida com o medicamento	Componente	Interação com outros medicamentos
		ciclosporina em administração intravenosa.
Insulina ou hipoglicemiantes orais	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	Os betabloqueadores podem aumentar os efeitos da insulina e dos hipoglicemiantes orais na redução do açúcar no sangue. Os sintomas de hipoglicemia (especialmente taquicardia e palpitações) podem ser mascarados ou atenuados. Assim, os níveis de glicemia devem ser cuidadosamente monitorizados em doentes medicados com insulina ou hipoglicemiantes orais.
Fármacos depletors das catecolaminas	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	Os doentes medicados concomitantemente com betabloqueadores (como o carvedilol) e fármacos depletors das catecolaminas [por ex. reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inibidores da monoamino-oxidases (exceto inibidores da MAO-B)] devem ser seguidos para deteção de sinais de hipotensão e/ou bradicardia graves
Clonidina	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	A coadministração de clonidina e bloqueadores -beta (como o carvedilol) pode potenciar os efeitos de diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca. Em caso de interrupção do tratamento concomitante de betabloqueadores e clonidina, o betabloqueador deve ser o primeiro a ser descontinuado. O tratamento com clonidina poderá ser descontinuado alguns dias depois, diminuindo gradualmente a dose
Dihidropiridina	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	A coadministração de dihidropiridinas e carvedilol deve ser cuidadosamente monitorizada dado terem já havido relatos de insuficiência cardíaca e hipotensão grave nesta situação.

Interação conhecida com o medicamento	Componente	Interação com outros medicamentos
Anestésicos	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos sinais vitais durante a anestesia devido ao sinergismo nos efeitos inotrópicos negativo e hipotensor de carvedilol e anestésicos.
Broncodilatadores betagonistas	Carvedilol <i>Utilização concomitante com precauções</i>	Os betabloqueadores não cardiosselektivos opõem-se aos efeitos broncodilatadores dos broncodilatadores betagonistas. Recomenda-se a monitorização cuidadosa destes doentes.
Diuréticos depletors de potássio (diuréticos tiazídicos e diuréticos de ansa)	Ivabradina <i>Utilização concomitante com precauções</i>	A hipocaliemia pode aumentar o risco de arritmias. Uma vez que a ivabradina pode causar bradicardia, a combinação de hipocaliemia e bradicardia que daí resulta é um fator de predisposição para o aparecimento de arritmias graves, especialmente em doentes com síndrome do QT longo, quer seja de origem congénita ou induzido por uma substância.

Utilização concomitante a ter em consideração (devido ao carvedilol):

Interação conhecida com o medicamento	Interação com outro medicamento
Fármacos anti-hipertensores	Tal como com outros fármacos com atividade betabloqueadora, o carvedilol pode potenciar o efeito de outros fármacos coadministrados com efeito anti-hipertensor (por ex. antagonistas dos recetores α_1) ou ter a hipotensão como parte do seu perfil de efeitos adversos.
Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)	A administração concomitante de AINE e betabloqueadores pode levar a um aumento da pressão arterial e diminuir a capacidade de controlar a pressão arterial. O efeito anti-hipertensor de carvedilol diminui devido à retenção de água e de sódio.
Estrogénios e corticosteroides	A atividade anti-hipertensora de carvedilol pode diminuir devido à retenção de água e de sódio em doentes com pressão arterial

Interação conhecida com o medicamento	Interação com outro medicamento
	estabilizada, medicados com outros fármacos, tais como estrógenos ou corticosteroides.
Nitratos	Os nitratos aumentam os efeitos hipotensores.
Simpaticomiméticos com efeitos alfa-mimético e beta-mimético	Os simpaticomiméticos com efeitos alfa-mimético e beta-mimético aumentam o risco de hipotensão e de bradicardia excessiva.
Ergotamina	Aumento da vasoconstrição.
Agentes bloqueadores neuromusculares	Aumento do bloqueio neuromuscular.
Betabloqueadores sob a forma de gotas oculares	A utilização concomitante de carvedilol e outros betabloqueadores sob a forma de gotas oculares pode aumentar os efeitos adversos, com os betabloqueadores a representarem um risco específico para bradicardia excessiva.
Barbitúricos	A administração concomitante de carvedilol e barbitúricos pode provocar diminuição da eficácia de carvedilol por indução enzimática.

Estudos específicos de interação medicamentosa demonstraram que não existe efeito clinicamente significativo dos seguintes medicamentos na farmacocinética e farmacodinâmica da ivabradina: inibidores da bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inibidores da redutase HMG CoA (sinvastatina), bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos (amlodipina, lacidipina), digoxina e varfarina. Adicionalmente não houve qualquer efeito clinicamente significativo da ivabradina sobre a farmacocinética da sinvastatina, amlodipina, lacidipina, sobre a farmacocinética e farmacodinâmica da digoxina e da varfarina e sobre a farmacodinâmica da aspirina.

Nos principais ensaios clínicos de fase III os seguintes medicamentos foram combinados normalmente com a ivabradina sem evidência de problemas de segurança: inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas da angiotensina II, betabloqueadores, diuréticos, antagonistas da aldosterona, nitratos de curta e longa ação, inibidores da redutase HMG CoA, fibratos, inibidores da bomba de prótons, antidiabéticos orais, aspirina e outros medicamentos antiagregantes plaquetários.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem usar medidas contraceptivas apropriadas durante o tratamento (ver secção 4.3).

Gravidez

Com base nos dados existentes sobre os componentes individuais, a utilização de Carivalan está contraindicada durante a gravidez (ver secção 4.3).

Os dados sobre a utilização de carvedilol em mulheres grávidas são insuficientes. Estudos experimentais em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Os betabloqueadores diminuem a perfusão placentária, o que pode resultar em morte fetal intrauterina e em partos imaturos e prematuros. Além disso, podem ocorrer efeitos adversos (especialmente hipoglicemia e bradicardia, hipotensão, depressão respiratória e hipotermia) no feto e no recém-nascido. Pode haver risco acrescido de complicações cardíacas e pulmonares no recém-nascido durante o período após o nascimento.

Os dados sobre a utilização de ivabradina em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Estudos em animais com a ivabradina revelaram toxicidade reprodutiva. Estes estudos revelaram efeitos embriotóxico e teratogénico (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Amamentação

O Carivalan está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Estudos em animais mostraram que o carvedilol ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Desconhece-se se, no ser humano, o carvedilol é excretado no leite.

Estudos em animais mostram que a ivabradina é excretada no leite. As mulheres que precisam de tomar ivabradina devem parar a amamentação e recorrer a outra forma de alimentarem os seus filhos.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre a utilização de Carivalan no que se refere à fertilidade.

Estudos com carvedilol mostraram compromisso da fertilidade em ratos adultos, do sexo feminino. Estudos em ratos com a ivabradina não revelaram efeitos na fertilidade masculina e feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base nos dados existentes com os componentes individuais, a utilização de Carivalan pode afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Devido à variedade de reações específicas de cada indivíduo medicado com carvedilol (tais como tonturas, fadiga ou diminuição do estado de alerta), a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas pode ser comprometida; isto aplica-se particularmente no início do tratamento, quando a dose é aumentada, durante a mudança para uma nova preparação ou quando são ingeridas bebidas alcoólicas.

A ivabradina pode afetar a capacidade do doente para conduzir. Os doentes devem ser avisados que a ivabradina pode causar fenómenos luminosos transitórios que consistem principalmente em fosfenos. Os fenómenos luminosos podem ocorrer em situações nas quais se verificam alterações súbitas na intensidade da luz, particularmente em casos de condução noturna. A ivabradina não tem influência na capacidade de utilizar máquinas, no entanto, na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de comprometimento da capacidade de conduzir devido a sintomas visuais.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No caso do carvedilol, a frequência de efeitos indesejáveis não está dependente da dose, exceto no caso de tonturas, perturbações visuais e bradicardia.

Para a ivabradina, as reações adversas mais frequentes foram fenómenos luminosos (fosfenos) e bradicardia, que são dependentes da dose e estão relacionadas com o efeito farmacológico do medicamento.

Tabela com a lista de reações adversas:

As reações adversas seguintes foram observadas durante o tratamento com carvedilol e ivabradina administrados em separado e agrupados por classificação MedDRA, de acordo com a classe de sistemas de órgãos e de frequência, ao abrigo da seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); muito raros ($< 1/10,000$); desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência	
		Carvedilol	Ivabradina
Infeções e infestações	Bronquite	Frequente	-
	Pneumonia	Frequente	-
	Infeções do trato respiratório superior	Frequente	-
	Infeções do trato urinário	Frequente	-
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Frequente	-
	Eosinofilia	-	Pouco frequente
	Trombocitopenia	Raro	-
	Leucopenia	Muito raro	-
Doenças do sistema imunitário	Reações alérgicas (hipersensibilidade)	Muito raro	-
	Hipercolesterolemia	Frequente	-

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência	
		Carvedilol	Ivabradina
Doenças do metabolismo e da nutrição	Declínio do controlo glicémico (hiperglicemia ou hipoglicemia) em doentes com diabetes pré-existente	Frequente	-
	Diabetes <i>mellitus</i>	Frequente	-
	Hiperuricemia	-	Pouco frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Humor depressivo, depressão	Frequente	-
	Perturbações do sono, pesadelos	Pouco frequente	-
	Confusão	Pouco frequente	-
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequente	Frequente
	Tonturas	Muito frequente	Frequente
	Síncope	Pouco frequente	Pouco frequente
	Pré-síncope	Pouco frequente	-
	Parestesia	Pouco frequente	-
Afeções oculares	Fenómenos luminosos (fosfenos)	-	Muito frequente
	Alteração visual	Frequente	Pouco frequente
	Irritação ocular	Frequente	-
	Visão turva	-	Frequente
	Diminuição da secreção lacrimal	Frequente	-
	Diplopia	-	Pouco frequente
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigem	-	Pouco frequente
Cardiopatias	Insuficiência cardíaca	Muito frequente	-
	Bradycardia	Frequente	Frequente
	Edema pulmonar	Frequente	-
	Edema (inclusive edema generalizado e periférico e inchaço da zona genital e dos pés, hipervolemia e retenção de líquidos)	Frequente	-

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência	
		Carvedilol	Ivabradina
	Bloqueio AV de 1º grau (intervalo PQ prolongado no ECG)	-	Frequente
	Extrassístoles ventriculares	-	Frequente
	Fibrilhação auricular	-	Frequente
	Angina de peito	Pouco frequente	-
	Palpitações	-	Pouco frequente
	Extrassístoles supraventriculares	-	Pouco frequente
	Bloqueio AV	Pouco frequente	-
	Bloqueio atrioventricular de 2º grau	-	Muito raro
	Bloqueio atrioventricular de 3º grau	-	Muito raro
	Síndrome do nódulo sinusal	-	Muito raro
	Vasculopatias	Hipotensão	Muito frequente
Hipotensão postural		Frequente	-
Distúrbios da circulação periférica (extremidades frias, DVP, exacerbação da claudicação intermitente e fenómeno Raynaud)		Frequente	-
Pressão arterial não controlada		-	Frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Frequente	Pouco frequente
	Asma em doentes predispostos	Frequente	-
	Congestão nasal	Raro	-
	Sibilos	Raro	-
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequente	Pouco frequente
	Diarreia	Frequente	Pouco frequente
	Dor abdominal	Frequente	Pouco frequente *
	Vómitos	Frequente	-
	Dispepsia	Frequente	-

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência	
		Carvedilol	Ivabradina
	Obstipação	Pouco frequente	Pouco frequente
	Boca seca	Raro	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Reações cutâneas (tais como exantema alérgico, dermatite, urticária, prurido e aumento da transpiração)	Pouco frequente	-
	Reações semelhantes a líquen plano, psoríase ou exantema psoriasiforme (que pode ocorrer várias semanas até anos após o início do tratamento). As lesões já existentes podem agravar-se.	Pouco frequente	-
	Alopecia	Pouco frequente	-
	Angioedema	-	Pouco frequente
	Exantema	-	Pouco frequente
	Eritema	-	Raro
	Prurido	-	Raro
	Urticária	-	Raro
	Reações cutâneas graves (tais como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)	Muito raro	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas extremidades	Frequente	-
	Gota	Frequente	-
	Espasmos musculares	-	Pouco frequente
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal e alterações da função renal em doentes com doença vascular difusa e/ou insuficiência renal subjacente	Frequente	-
	Distúrbios da micção	Frequente	-
	Incontinência urinária em mulheres	Muito raro	-
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, fadiga	Muito frequente	Pouco frequente
	Dor	Frequente	-
	Mal-estar geral (possivelmente relacionado com bradicardia)	-	Raro
	Ganho ponderal	Frequente	-

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência	
		Carvedilol	Ivabradina
Exames complementares de diagnóstico	Creatinemia elevada	-	Pouco frequente
	ECG com o intervalo QT prolongado	-	Pouco frequente
	Aumento nas transaminases ALT, AST e GGT	Muito raro	-
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Impotência, disfunção erétil	Pouco frequente	-

* Frequência calculada com base nos acontecimentos adversos detetados a partir das notificações espontâneas dos ensaios clínicos

Descrição de determinadas reações adversas

Carvedilol

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

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

Durante o tratamento com carvedilol, em doentes com insuficiência cardíaca crónica e pressão arterial baixa, doença cardíaca isquémica e doença vascular difusa e/ou insuficiência renal basal, observou-se deterioração reversível da função renal (ver ponto 4.4).

Os betabloqueadores não seletivos, em particular, podem fazer com que a diabetes latente se manifeste, que a diabetes manifestada se agrave e que o controlo da glicemia se deteriore. Apesar de não ser frequente, o equilíbrio da glucose pode também ficar ligeiramente alterado durante o tratamento com carvedilol.

O carvedilol pode provocar incontinência urinária na mulher, que se resolve assim que o tratamento é descontinuado.

Ivabradina

Foram reportados fenómenos luminosos (fosfenos) por 14,5% dos doentes, descritos como um aumento transitório da luminosidade numa área limitada do campo visual. São geralmente desencadeados por variações súbitas na intensidade da luz. Os fosfenos podem também ser descritos como um halo, imagem decomposta (efeito estroboscópico ou caleidoscópico), luzes coloridas e brilhantes, ou imagens múltiplas (persistência retinal). O aparecimento dos fosfenos ocorre geralmente durante os primeiros dois meses de

tratamento, após os quais pode ocorrer repetidamente. Os fosfenos foram geralmente notificados como de intensidade ligeira a moderada. Todos os fosfenos desapareceram durante ou após o tratamento, dos quais a maioria (77,5%) desapareceram durante o tratamento. Menos de 1% dos doentes alteraram a sua rotina diária ou interromperam o tratamento devido aos fosfenos.

Foi reportada bradicardia por 3,3% dos doentes, particularmente durante os primeiros 2 a 3 meses do início do tratamento. Em 0,5% dos doentes verificou-se bradicardia grave, igual ou inferior a 40 bpm.

No estudo SIGNIFY observou-se fibrilhação auricular em 5,3% dos doentes medicados com ivabradina comparativamente a 3,8% no grupo de controlo. Numa análise conjunta de todos os ensaios clínicos de Fase II / III controlados e com dupla ocultação, com duração de pelo menos 3 meses, que incluíram mais de 40.000 doentes, a incidência de fibrilhação auricular foi de 4,86% em doentes tratados com ivabradina comparativamente a 4,08% no grupo de controlo, o que corresponde a uma taxa de risco de 1,26, 95% IC [1,15-1,39].

Notificação de suspeita de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções 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 reacções adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel:+351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800 222 444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem com Carivalan no homem.

Sintomas:

Relacionados com carvedilol

Em caso de sobredosagem podem ocorrer hipotensão grave, bradicardia, insuficiência cardíaca, choque cardiogénico e paragem cardíaca. Podem também verificar-se problemas

respiratórios, broncoespasmo, vômitos, alterações da consciência e convulsões generalizadas

Relacionados com ivabradina

A sobredosagem pode originar bradicardia grave e prolongada (ver secção 4.8).

Tratamento:

Além dos procedimentos gerais, os sinais vitais devem ser monitorizados e corrigidos, se necessário nos cuidados intensivos. Durante as 4 horas que se seguem à toma, a absorção de carvedilol no trato gastrointestinal pode ser reduzida através de lavagem gástrica, carvão ativado e indução do vômito.

Os doentes devem ser colocados em decúbito dorsal. Pode ser administrada atropina, na dose de 0,5 mg a 2 mg, por via intravenosa (i.v.) e/ou glucagon 1 a 10 mg i.v. (seguidos de uma perfusão i.v. lenta de 2 a 5 mg/hora, se necessário) caso ocorra bradicardia grave, que deverá ser tratada sintomaticamente por especialistas. Como suporte da função ventricular, recomenda-se a administração intravenosa de glucagon ou de simpatomiméticos (p. ex. dobutamina, isoprenalina, orciprenalina ou adrenalina, em função do peso corporal e do efeito). No caso de bradicardia com deficiente tolerância hemodinâmica, deve ser considerado o tratamento sintomático, nomeadamente com betaestimulantes, por via intravenosa, tais como isoprenalina, assim como pode ser instituído, se necessário, terapêutica com *pacemaker* temporário. A hipotensão pode ser tratada com a administração de fluídos intravenosos.

Caso seja necessário um efeito inotrópico positivo, podem ser considerados inibidores da fosfodiesterase, como por exemplo, a milrinona. No caso de bradicardia resistente a fármacos pode ser necessário implantar um *pacemaker*. Se a vasodilatação periférica predomina no perfil toxicológico deve então administrar-se norfenefrina ou noradrenalina, com monitorização contínua da circulação (5 a 10 microgramas i.v., repetidos segundo a resposta da pressão arterial; ou 5 microgramas por minuto, em perfusão, titulados de acordo com a pressão arterial).

No broncoespasmo, devem ser administrados β -simpatomiméticos (em aerossol ou via intravenosa) ou aminofilina em injeção intravenosa lenta ou em perfusão.

Caso ocorram convulsões, recomenda-se a injeção intravenosa lenta de diazepam ou clonazepam.

Nos casos graves de sobredosagem com sintomas de choque, o tratamento de suporte deve manter-se durante um período suficientemente longo, uma vez que é expectável uma semivida de eliminação prolongada e a redistribuição de carvedilol de compartimentos mais profundos. Consequentemente, o tratamento de suporte deve manter-se até o doente estar estabilizado. A duração do tratamento depende da gravidade da sobredosagem.

O carvedilol não é eliminado por diálise, uma vez que a substância ativa não pode ser dialisada, provavelmente devido ao seu elevado grau de ligação à proteína plasmática.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Betabloqueadores, outras associações, **código ATC:** C07FX06

Carvedilol

Mecanismo de ação:

O carvedilol é um bloqueador beta, não seletivo, vasodilatador, que reduz a resistência vascular periférica ao bloquear seletivamente os recetores alfa 1 e suprimir o sistema da renina-angiotensina através do bloqueio beta não seletivo.

A atividade da renina plasmática é reduzida e a retenção de líquidos é rara.

O carvedilol não tem atividade simpatomimética intrínseca. Tal como o propranolol, apresenta propriedades estabilizadoras da membrana.

O carvedilol é uma mistura racémica de dois estereoisómeros. Em modelos animais, ambos os enantiómeros mostraram características de bloqueio alfadrenérgico. O bloqueio dos adrenoreceptores não seletivos beta-1 e beta-2 é atribuído maioritariamente ao enantiómero S (-).

As propriedades antioxidantes de carvedilol e dos seus metabolitos foram demonstradas em estudos animais *in vitro* e *in vivo* e em diversos tipos de células humanas *in vitro*.

Efeitos farmacodinâmicos:

Em doentes hipertensos, a diminuição a pressão arterial não está associada a um aumento concomitante da resistência periférica, contrariamente ao que se observa com betabloqueadores puros. A frequência cardíaca está ligeiramente diminuída e o volume sistólico inalterado. O fluxo sanguíneo renal e a função renal permanecem normais, assim como o fluxo sanguíneo periférico; conseqüentemente, o arrefecimento das extremidades, frequente com os betabloqueadores, é raro. Em doentes hipertensos, o carvedilol aumenta a concentração plasmática da norepinefrina.

No tratamento prolongado de doentes com angina de peito, o carvedilol mostrou ter um efeito anti-isquémico e aliviar a dor. Estudos hemodinâmicos demonstraram que o carvedilol reduz a pré e pós-carga ventricular.

Em doentes com disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca congestiva, o carvedilol tem um efeito favorável na hemodinâmica e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, assim como nas suas dimensões. O carvedilol reduz a mortalidade e a necessidade de internamento por causas cardiovasculares em doentes com insuficiência cardíaca.

O carvedilol não tem efeito negativo no perfil lipídico nem nos eletrólitos séricos. A relação entre lipoproteínas de alta densidade e lipoproteínas de baixa densidade mantém-se normal.

Eficácia e segurança clínicas:

Estudos clínicos mostraram que o equilíbrio entre a vasodilatação e o efeito de betabloqueio de carvedilol provoca os seguintes efeitos hemodinâmicos e metabólicos:

- Em doentes hipertensos, a redução na pressão arterial não é acompanhada por um aumento da resistência global periférica.
- A frequência cardíaca permanece inalterada ou pode diminuir ligeiramente.
- A circulação renal e a filtração glomerular não são alteradas.
- O carvedilol mantém a circulação periférica, pelo que as extremidades só arrefecem em casos extraordinários.
- Mantém-se uma relação normal entre o HDL e o LDL.
- Os eletrólitos séricos não se alteram.
- O carvedilol não estimula o sistema da renina-angiotensina; na realidade, a renina plasmática diminui. A retenção de água é rara.
- Em doentes com insuficiência cardíaca, carvedilol mostrou efeitos favoráveis na hemodinâmica e uma melhoria das dimensões e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Em doentes com doença cardíaca isquémica, carvedilol mostrou propriedades anti-isquémicas e antianginosas. Carvedilol reduz a pré e pós-carga ventricular.

Num estudo multicêntrico, de grandes dimensões, em dupla ocultação e controlado com placebo que estudou a mortalidade (COPERNICUS), 2.289 doentes com insuficiência cardíaca crónica estável, grave, isquémica ou não isquémica, medicados com terapêutica padrão, foram aleatorizados para carvedilol (1156 doentes) ou para placebo (1.133 doentes). Os doentes sofriam de disfunção ventricular esquerda sistólica, com uma fração de ejeção média inferior a 20%. A mortalidade por todas as causas foi reduzida em 35% – 19,7% no grupo placebo vs. – 12,8% no grupo de carvedilol; rácios de riscos proporcionais de Cox, $P=0,00013$). O benefício de carvedilol na mortalidade foi consistente em todas as subpopulações estudadas. A morte súbita foi reduzida em 41% no grupo de carvedilol (4,2% versus 7,8%). O conjunto dos parâmetros secundários de avaliação em termos de mortalidade ou de internamentos por insuficiência cardíaca, mortalidade ou internamentos por causas cardiovasculares e mortalidade ou internamentos por todas as causas, melhoraram significativamente no grupo do carvedilol em relação ao grupo placebo (31%, 27% e 24% de redução, respetivamente, $P=0,00004$). A incidência de efeitos secundários graves no estudo foi inferior no grupo de carvedilol (39% versus 45,4%). No início do tratamento, a incidência de insuficiência cardíaca agravada foi semelhante entre os dois grupos. A incidência de insuficiência cardíaca agravada durante o estudo foi inferior no grupo do carvedilol (14,5% versus 21,1%).

Ivabradina

Mecanismo de ação:

A ivabradina é um agente que diminui puramente a frequência cardíaca, atuando através da inibição seletiva e específica da corrente I_f do “*pacemaker*” cardíaco que controla a despolarização diastólica espontânea no nódulo sinusal e regula a frequência cardíaca. Os efeitos cardíacos são específicos do nódulo sinusal sem efeito nos tempos de condução intra-auricular, auriculoventricular ou intraventricular, nem sobre a contractilidade do miocárdio ou sobre a repolarização ventricular.

A ivabradina pode também interagir com a corrente I_h retiniana que é muito parecida com a I_f cardíaca. Participa na resolução temporal do sistema visual reduzindo a resposta da retina aos estímulos luminosos brilhantes. Em circunstâncias específicas (tais como alterações repentinas da luminosidade), a inibição parcial da I_h pela ivabradina justifica os fenômenos luminosos que podem ser ocasionalmente experimentados pelos doentes. Os fenômenos luminosos (fosfenos) são descritos como um aumento transitório da luminosidade numa área limitada do campo visual (ver secção 4.8).

Efeitos farmacodinâmicos:

A principal propriedade farmacodinâmica da ivabradina no homem é uma redução específica da frequência cardíaca, dependente da dose. A análise da redução da frequência cardíaca com doses até 20 mg duas vezes por dia, indicam uma tendência para um efeito plateau, o que é consistente com um risco reduzido de bradicardia grave abaixo de 40 bpm (ver secção 4.8).

Com as doses habitualmente recomendadas, a redução da frequência cardíaca é aproximadamente 10 bpm em repouso e durante o exercício. Isto origina uma redução da carga de trabalho cardíaco e do consumo de oxigénio pelo miocárdio. A ivabradina não influencia a condução intracardíaca, a contractilidade (sem efeito inotrópico negativo) ou a repolarização ventricular:

- em estudos clínicos de eletrofisiologia, a ivabradina não teve efeito sobre os tempos de condução auriculoventricular ou intraventricular ou sobre os intervalos QT corrigidos; em doentes com disfunção ventricular esquerda [fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) entre 30 e 45%] a ivabradina não apresentou qualquer influência deletéria sobre a FEVE.

Eficácia e segurança clínicas:

A eficácia antianginosa e anti-isquémica da ivabradina foi estudada em cinco ensaios aleatorizados em dupla ocultação (três versus placebo, um versus atenolol e um versus amlodipina). Estes ensaios incluíram um total de 4.111 doentes com angina de peito estável, dos quais 2.617 receberam ivabradina.

A ivabradina 5 mg duas vezes por dia mostrou ser eficaz nos parâmetros da prova de esforço ao fim de 3 a 4 semanas de tratamento. A eficácia foi confirmada com 7,5 mg duas vezes por dia. Em particular, o benefício adicional relativamente a 5 mg duas vezes por dia foi estabelecido num estudo controlado por referência, versus atenolol: a duração total do exercício no vale aumentou em cerca de 1 minuto após um mês de tratamento com 5 mg duas vezes por dia e melhorou em quase mais 25 segundos após um período adicional de

3 meses com titulação forçada para 7,5 mg duas vezes por dia. Neste estudo, os benefícios antianginosos e anti-isquêmicos da ivabradina foram confirmados em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. A eficácia de 5 e 7,5 mg duas vezes por dia foi consistente em todos os estudos nos parâmetros da prova de esforço (duração total do exercício, tempo para angina limitante, tempo para aparecimento de angina e tempo para depressão de 1 mm do segmento ST) e foi associada a uma diminuição de cerca de 70% da taxa de crises de angina. O regime de administração de ivabradina duas vezes por dia assegurou eficácia uniforme durante 24 horas.

Num estudo aleatorizado controlado com placebo em 889 doentes, ivabradina adicionada ao atenolol 50 mg o.d. demonstrou eficácia adicional em todos os parâmetros da prova de esforço no vale da atividade do medicamento (12 horas após a toma oral).

Num estudo aleatorizado controlado com placebo em 725 doentes, a ivabradina não mostrou eficácia adicional sobre a amlodipina 10 mg o.d. no vale da atividade do medicamento (12 horas após toma oral) enquanto no pico mostrou uma eficácia adicional (3-4 horas após toma oral).

Num estudo aleatorizado controlado com placebo em 1.277 doentes, a ivabradina, quando adicionada à amlodipina 5 mg q.d. ou à nifedipina GITS 30 mg q.d. no vale da atividade do medicamento (12 horas após a ingestão oral de ivabradina) ao longo de um período de tratamento de 6 semanas, demonstrou uma eficácia adicional estatisticamente significativa (OR = 1,3, IC 95% [1,0-1,7], p = 0,012) na resposta ao tratamento (definido como uma diminuição de pelo menos 3 ataques de angina por semana e / ou um aumento do tempo para depressão de 1 mm do segmento ST de pelo menos 60 s durante uma prova de esforço em passadeira). A ivabradina não mostrou eficácia adicional nos objetivos secundários dos parâmetros da prova de esforço no vale da atividade do medicamento enquanto uma eficácia adicional foi mostrada no pico (3-4 horas após a ingestão de ivabradina oral).

A eficácia da ivabradina manteve-se integralmente durante os períodos de tratamento de 3 ou 4 meses nos ensaios de eficácia. Não houve evidência de tolerância farmacológica (perda de eficácia) desenvolvida durante o tratamento nem de fenómenos “*rebound*” após descontinuação súbita do tratamento. Os efeitos antianginosos e anti-isquêmicos da ivabradina foram associados a reduções dependentes da dose da frequência cardíaca e com uma diminuição significativa do produto frequência-pressão (frequência cardíaca x pressão arterial) em repouso e durante o exercício. Os efeitos sobre a pressão arterial e a resistência vascular periférica foram reduzidos e sem significado clínico.

Foi demonstrada uma redução mantida da frequência cardíaca em doentes tratados com ivabradina pelo menos durante um ano (n=713). Não se observou influência no metabolismo da glucose ou dos lípidos.

A eficácia antianginosa e anti-isquémica da ivabradina manteve-se em doentes diabéticos (n = 457) com um perfil de segurança semelhante ao da população em geral.

Foi realizado um grande estudo, BEAUTIFUL, em 10.917 doentes com doença arterial coronária e disfunção ventricular esquerda (FEVE < 40%) já tratados com a terapêutica considerada ótima, em que 86,9% dos doentes recebiam betabloqueadores. O critério principal de eficácia foi o resultado combinado da morte cardiovascular, hospitalização por enfarte agudo do miocárdio ou hospitalização por novo aparecimento ou agravamento da insuficiência cardíaca. O estudo não revelou diferenças na frequência do resultado primário combinado no grupo ivabradina em comparação com o grupo placebo (risco relativo ivabradina:placebo 1,00, p=0,945).

Num subgrupo post-hoc de doentes com angina sintomática na aleatorização (n=1.507) não foi identificado qualquer sinal de segurança relativamente à morte cardiovascular, hospitalização por enfarte agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca (ivabradina 12,0% versus placebo 15,5%, p=0,05). Para este subgrupo, uma análise posterior em doentes tratados com carvedilol no início do estudo (n=254) mostrou resultados semelhantes (ivabradina 8,4% versus placebo 17,9%, HR: 0,40, IC 95% [0,19;0,83]).

Foi realizado um grande estudo, SIGNIFY, em 19.102 doentes com doença arterial coronária e sem insuficiência cardíaca clínica (FEVE > 40%) já tratados com a terapêutica considerada ótima. Foi utilizado um esquema terapêutico superior à posologia aprovada (dose inicial de 7,5 mg duas vezes por dia [5 mg duas vezes por dia, se a idade ≥ 75 anos], titulada até 10 mg duas vezes por dia). O critério principal de eficácia foi o resultado combinado de morte cardiovascular ou enfarte não fatal do miocárdio. O estudo não mostrou diferenças entre a taxa do objetivo composto primário no grupo da ivabradina em comparação com o grupo do placebo (risco relativo da ivabradina/placebo 1,08; p = 0,197). Foi reportada bradicardia em 17,9% dos doentes no grupo da ivabradina (2,1% no grupo placebo). Durante o estudo, 7,1% dos doentes receberam verapamilo, diltiazem ou inibidores potentes do CYP 3A4.

Foi observado um pequeno aumento, estatisticamente significativo, do objetivo composto primário num subgrupo pré-especificado de doentes com angina classe II CCS ou superior, no início do estudo (n = 12.049) (taxa anual de 3,4% versus 2,9%, risco relativo da ivabradina/placebo 1,18, p = 0,018), mas não no subgrupo da população total de doentes com angina classe ≥ I CCS (n = 14.286) (risco relativo da ivabradina/placebo 1,11, p = 0,110).

A dose superior à aprovada utilizada no estudo não explica completamente estes resultados.

O estudo SHIFT foi um grande estudo multicêntrico, internacional, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo, realizado em 6.505 doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica estável (com duração ≥ 4 semanas), classe NYHA II a IV, com redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE ≤ 35%) e frequência cardíaca em repouso ≥ 70 bpm. Os doentes receberam o tratamento padrão, incluindo betabloqueadores (89%), IECAs e/ou antagonistas da angiotensina II (91%), diuréticos (83%), e antagonistas da aldosterona (60%). No grupo da ivabradina, 67 % dos doentes foram tratados com 7,5 mg duas vezes ao dia. A mediana da duração do seguimento foi de 22,9 meses. O tratamento com ivabradina associou-se a uma redução média da frequência cardíaca de 15 bpm a partir do valor inicial de 80 bpm. A diferença da frequência cardíaca entre os grupos da ivabradina e do placebo foi de 10,8 bpm aos 28 dias; 9,1 bpm aos 12 meses e 8,3 bpm aos 24 meses.

O estudo demonstrou uma redução clínica e estatisticamente significativa do risco relativo de 18% na taxa do objetivo primário composto, incluindo mortalidade cardiovascular e hospitalizações por agravamento da insuficiência cardíaca (risco relativo: 0,82; IC 95% [0,75; 0,90] – $p < 0,0001$), evidente após 3 meses do início do tratamento. A redução do risco absoluto foi de 4,2%. Os resultados do objetivo primário foram justificados principalmente pelos resultados da insuficiência cardíaca, hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca (redução do risco absoluto em 4,7%) e morte por insuficiência cardíaca (redução do risco absoluto em 1,1%).

Efeito do tratamento no objetivo primário composto, seus componentes e objetivos secundários

	Ivabradina (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Risco relativo [IC 95%]	Valor do P
Objetivo primário composto	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componentes do composto: - Morte cardiovascular - Hospitalização por agravamento da IC	449 (13,85) 514 (15,86)	491 (15,04) 672 (20,59)	0,91 [0,80; 1,03] 0,74 [0,66; 0,83]	0,128 <0,0001
Outros objetivos secundários: - Morte por todas as causas - Morte por insuficiência cardíaca - Hospitalização por qualquer causa - Hospitalização por razões cardiovasculares	503 (15,52) 113 (3,49) 1231 (37,98) 977 (30,15)	552 (16,91) 151 (4,63) 1356 (41,54) 1122 (34,38)	0,90 [0,80; 1,02] 0,74 [0,58; 0,94] 0,89 [0,82; 0,96] 0,85 [0,78; 0,92]	0,092 0,014 0,003 0,0002

A redução do objetivo primário foi observada de forma consistente, independentemente do género, classe NYHA, insuficiência cardíaca de etiologia isquémica ou não-isquémica e história prévia de diabetes ou hipertensão.

Verificou-se uma melhoria significativa na classe NYHA no último valor registado: 887 (28%) dos doentes medicados com ivabradina melhoraram, em comparação com 776 (24%) dos doentes medicados com o placebo ($P=0,001$).

No subgrupo de doentes com $FC \geq 75$ bpm ($n=4150$), documentou-se uma redução mais significativa de 24% no objetivo primário composto (risco relativo: 0,76; IC 95 % [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$), efeito que também se observou para outros objetivos secundários,

incluindo morte por todas as causas (risco relativo: 0,83; IC 95% [0,72; 0,96] – p=0,0109) e morte cardiovascular (risco relativo: 0,83; IC 95% [0,71; 0,97] – p=0,0166). Neste subgrupo de doentes, o perfil de segurança da ivabradina esteve em linha com o da população em geral.

Observou-se um efeito significativo no objetivo primário composto no grupo de doentes que receberam tratamento com betabloqueadores (risco relativo: 0,85; IC 95% [0,76;0,94]). No subgrupo de doentes com FC \geq 75 bpm e com a dose alvo recomendada de betabloqueador, não foi observado qualquer benefício estatisticamente significativo no objetivo primário composto (risco relativo: 0,97, IC 95% [0,74;1,28]) e nos outros objetivos secundários, incluindo hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca (risco relativo: 0,79; IC 95% [0,56; 1,10]) ou morte por insuficiência cardíaca (risco relativo: 0,69; IC 95% [0,31; 1,53]).

No subgrupo de doentes medicados com carvedilol no início do estudo (n=2.596), observou-se uma redução significativa do risco relativo no objetivo primário composto no grupo da ivabradina comparativamente ao grupo placebo (risco relativo: 0,80; IC 95% [0,68; 0,94]). No subgrupo de doentes com FC \geq 75bpm e medicados com carvedilol no início do estudo (n=1.654), observou-se uma tendência consistente (HR: 0,79; IC 95% [0,65; 0,95]).

Num estudo aleatorizado controlado com placebo em 97 doentes, os dados recolhidos durante as investigações específicas de oftalmologia, com o objetivo de documentar a função dos sistemas de cone e bastonete e a via visual ascendente (ou seja, electroretinograma, campos visuais estático e cinético, visão de cores, acuidade visual), em doentes tratados com ivabradina para a angina de peito crónica estável ao longo de 3 anos, não mostraram qualquer toxicidade retiniana.

População pediátrica

Ivabradina

Um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo foi realizado em 116 doentes pediátricos (17 com idade entre 6 e 12 meses; 36 com idade entre 1 e 3 anos; e 63 com idade entre 3 e 18 anos) com insuficiência cardíaca crónica e miocardiopatia dilatada, já tratados com a terapêutica considerada ótima. Setenta e quatro doentes receberam ivabradina (proporção 2:1).

A dose inicial foi de 0,02 mg/kg duas vezes ao dia no subgrupo de idades 6-12 meses; 0,05 mg/kg duas vezes ao dia nos grupos 1-3 anos e 3-18 anos com <40 kg e 2,5 mg duas vezes ao dia no grupo 3-18 anos e com \geq 40 kg. A dose foi adaptada dependendo da resposta terapêutica, com doses máximas de 0,2 mg/kg duas vezes ao dia; 0,3 mg/kg duas vezes ao dia e 15 mg duas vezes ao dia, respetivamente. Neste estudo, a ivabradina foi administrada sob a forma de solução oral ou comprimido duas vezes ao dia. A ausência de diferenças farmacocinéticas entre as 2 formulações foi demonstrada num estudo aleatorizado aberto com dois períodos cruzados em 24 voluntários adultos saudáveis. Uma redução de 20% da frequência cardíaca (FC), sem bradicardia, foi conseguida em 69,9% dos doentes no grupo

da ivabradina versus 12,2% no grupo do placebo durante o período de titulação de 2 a 8 semanas (OR: E = 17,24; IC 95% [5,91; 50,30]). As doses médias de ivabradina que permitiram alcançar uma redução de 20% da FC foram de $0,13 \pm 0,04$ mg/kg duas vezes ao dia, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg duas vezes ao dia e $4,1 \pm 2,2$ mg duas vezes ao dia, respectivamente nos subgrupos de idade 1-3 anos, 3-18 anos e <40 kg e 3-18 anos e ≥ 40 kg.

A FEVE média aumentou de 31,8% para 45,3% aos 12 meses no grupo da ivabradina, versus 35,4% para 42,3% no grupo placebo. Houve uma melhoria da classe NYHA em 37,7% nos doentes medicados com ivabradina, contra 25,0% no grupo placebo. Estas melhorias não foram estatisticamente significativas.

O perfil de segurança, após um ano, foi semelhante ao descrito em doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica.

Os efeitos a longo prazo da ivabradina no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral, bem como a eficácia a longo prazo da terapia com ivabradina na infância para reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular não foram estudados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A taxa e extensão da absorção de ivabradina e carvedilol não são significativamente diferentes das de Carivalan, respetivamente, da taxa e extensão de absorção de ivabradina e carvedilol quando administrados isolados em monoterapia.

Carvedilol

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do carvedilol administrado por via oral é de cerca de 25%. O pico da concentração plasmática é atingido cerca de 1 hora após a administração. Existe uma relação linear entre a dose e as concentrações plasmáticas. Em doentes com uma hidroxilação lenta da debrisoquina, as concentrações plasmáticas de carvedilol aumentaram 2 a 3 vezes, comparativamente aos metabolizadores rápidos da debrisoquina. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade mas o tempo necessário para atingir o pico das concentrações plasmáticas é maior.

Distribuição

O carvedilol é muito lipofílico. A ligação às proteínas plasmáticas é cerca de 98 a 99%. O volume de distribuição é cerca de 2 L/kg. Após a administração oral, o efeito de primeira passagem é cerca de 60-75%.

Biotransformação

O carvedilol é extensivamente metabolizado em vários metabolitos que são maioritariamente eliminados na bÍlis. O metabolismo de primeira passagem após a administração oral é cerca de 60-75%. A circulação entero-hepática da substancia inicial foi demonstrada em animais.

O carvedilol é metabolizado no fÍgado, principalmente por oxidação e glucuronidação do anel aromático. A desmetilação e hidroxilação no anel fenol produzem três metabolitos ativos com atividade betabloqueadora. Estes três metabolitos ativos têm um fraco efeito

vasodilatador, comparativamente ao carvedilol. Segundo estudos pré-clínicos, a atividade betabloqueadora do metabolito 4-hidroxifenol é aproximadamente 13 vezes superior à do carvedilol. No entanto, as concentrações de metabolitos em humanos são cerca de 10 vezes inferiores às do carvedilol. Dois dos metabolitos de hidroxi-carbazol do carvedilol são antioxidantes extremamente potentes, o que os torna 30 a 80 vezes mais potentes que o carvedilol.

O metabolismo oxidativo de carvedilol é estereoseletivo. O enantiómero R é principalmente metabolizado pelo CYP2D6 e CYP1A2, enquanto o enantiómero S é principalmente metabolizado pelo CYP2C9 e, em menor grau, pelo CYP2D6. Outras isoenzimas do CYP450 que participam no metabolismo do carvedilol incluem o CYP3A4, o CYP2E1 e o CYP2C19. O pico da concentração plasmática de R-carvedilol no plasma é cerca de 2 vezes a concentração de S-carvedilol. O enantiómero R é maioritariamente metabolizado por hidroxilação. Nos metabolizadores lentos do CYP2D6, pode ocorrer um aumento da concentração de carvedilol no plasma, principalmente do enantiómero R, provocando o aumento da atividade de bloqueio alfa.

Eliminação

A semivida média de eliminação do carvedilol varia entre 6 e 10 horas. A depuração plasmática é cerca de 590 ml/min. A eliminação é principalmente por via biliar e a excreção principalmente pelas fezes. Uma parte menor é eliminada por via renal sob a forma de metabolitos.

Populações especiais:

- Idosos: A farmacocinética de carvedilol depende da idade. Os níveis plasmáticos de carvedilol são aproximadamente 50% superiores nos idosos, comparativamente a indivíduos jovens.
- Compromisso hepático: Num estudo que incluiu doentes com cirrose hepática, a biodisponibilidade do carvedilol foi 4 vezes superior, o pico de concentração plasmática 5 vezes superior e o volume de distribuição três vezes superior, comparativamente a indivíduos saudáveis.
- Compromisso renal: em alguns doentes hipertensos com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 20-30 ml/min) ou grave (depuração da creatinina <20 ml/min), observou-se um aumento de aproximadamente 40-55% nas concentrações plasmáticas de carvedilol, comparativamente a doentes com função renal normal. Houve, no entanto, uma grande variação nos resultados.

Ivabradina

Em condições fisiológicas, a ivabradina liberta-se rapidamente e é altamente solúvel (> 10 mg/ml). A ivabradina é o S-enantiómero sem bioconversão demonstrada *in vivo*. O derivado N-desmetilado da ivabradina foi identificado como o principal metabolito ativo no homem.

Absorção e biodisponibilidade

A ivabradina é rápida e quase completamente absorvida após administração oral, com um pico plasmático alcançado ao fim de cerca de 1 hora em jejum. A biodisponibilidade

absoluta dos comprimidos revestidos é cerca de 40%, devido ao efeito de primeira passagem no intestino e no fígado.

Os alimentos retardaram a absorção em cerca de 1 hora e aumentaram a exposição plasmática em cerca de 20 a 30%. A toma do comprimido durante as refeições é recomendada de forma a diminuir a variabilidade intraindividual à exposição (ver secção 4.2).

Distribuição

A ivabradina liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 70% e o volume de distribuição no estado de equilíbrio é cerca de 100 L nos doentes. A concentração plasmática máxima após administração crónica da dose recomendada de 5 mg duas vezes por dia, é 22 ng/ml (CV=29 %). A concentração plasmática média é de 10 ng/ml (CV=38 %) no estado de equilíbrio.

Biotransformação

A ivabradina é extensamente metabolizada pelo fígado e pelo intestino por oxidação, exclusivamente através do citocromo P450 3A4 (CYP3A4). O principal metabolito ativo é o derivado N-desmetilado (S 18982), com uma exposição de cerca de 40% do composto original. O metabolismo deste metabolito ativo envolve também o CYP3A4. A ivabradina tem baixa afinidade para o CYP3A4, não mostra indução ou inibição clinicamente relevante do CYP3A4 e portanto não é provável que modifique o metabolismo do substrato ou as concentrações plasmáticas do CYP3A4. Inversamente, os inibidores e indutores potentes podem afetar substancialmente as concentrações plasmáticas da ivabradina (ver secção 4.5).

Eliminação

A ivabradina é eliminada com uma semivida principal de 2 horas (70-75% da AUC) no plasma e com semivida efetiva de 11 horas. A *clearance* total é cerca de 400 ml/min e a *clearance* renal é cerca de 70 ml/min. A excreção de metabolitos ocorre numa extensão semelhante por via urinária e gastrointestinal. Cerca de 4% da dose oral é excretada inalterada na urina.

Linearidade/não linearidade

A cinética da ivabradina é linear num intervalo de dose oral de 0,5-24 mg.

Populações especiais

- Idosos: não se observaram diferenças farmacocinéticas (AUC e C_{máx}) entre doentes idosos (≥ 65 anos), muito idosos (≥ 75 anos) e a população em geral (ver secção 4.2).

- Compromisso renal: o impacto da insuficiência renal (*clearance* da creatinina de 15 a 60 ml/min) sobre a farmacocinética da ivabradina é mínimo, em relação com a reduzida contribuição da *clearance* renal (cerca de 20%) para a eliminação total, quer para a ivabradina, quer para o seu principal metabolito S 18982 (ver secção 4.2).

- Compromisso hepático: em doentes com compromisso hepático ligeiro (com um score de Child-Pugh até 7) a AUC da ivabradina não ligada e o principal metabolito ativo foram cerca de 20% superiores aos de indivíduos com função hepática normal. Os dados são insuficientes para tirar conclusões em doentes com compromisso hepático moderado. Não

existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2 e 4.3).

- População pediátrica: O perfil farmacocinético da ivabradina nos doentes pediátricos (entre os 6 meses e os 18 anos) com insuficiência cardíaca crónica é similar à farmacocinética descrita nos adultos, quando se utiliza o esquema posológico baseado na idade e no peso.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD)

A análise da relação PK/PD demonstrou que a frequência cardíaca diminui quase linearmente com o aumento das concentrações plasmáticas de ivabradina e do S 18982 para doses até 15-20 mg duas vezes por dia. Para doses superiores, a diminuição da frequência cardíaca deixa de ser proporcional às concentrações plasmáticas de ivabradina e tende a alcançar um plateau. Exposições elevadas à ivabradina, que podem ocorrer quando a ivabradina é administrada em combinação com potentes inibidores do CYP3A4, podem originar uma diminuição excessiva da frequência cardíaca, embora este risco seja reduzido com inibidores moderados do CYP3A4 (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5). A relação PK/PD da ivabradina nos doentes pediátricos, entre os 6 meses e os 18 anos, com insuficiência cardíaca crónica é similar à relação PK/PD descrita nos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram efetuados estudos pré-clínicos com Carivalan.

Carvedilol:

Estudos não-clínicos sobre a farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade e potencial carcinogénico não revelaram riscos especiais para o ser humano. Em estudos de toxicidade reprodutiva, observou-se, com doses altas do fármaco, menor fertilidade, embriotoxicidade (aumento de perda após implantação, diminuição do peso corporal do feto e atraso do desenvolvimento do esqueleto) e aumento da mortalidade neonatal na 1ª semana pós-parto.

Ivabradina:

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade ou potencial carcinogénico. Os estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram efeito da ivabradina sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas. Quando as fêmeas grávidas foram tratadas durante a organogénese com exposições próximas às doses terapêuticas observou-se uma maior incidência de fetos com defeitos cardíacos no rato e um pequeno número de fetos com ectrodactilia no coelho.

Em cães que receberam ivabradina (doses de 2, 7 ou 24 mg/Kg/dia) durante um ano, observaram-se alterações reversíveis da função retiniana, não associadas com quaisquer danos das estruturas oculares. Estes dados são consistentes com o efeito farmacológico da ivabradina relacionado com a sua interação com correntes I_h ativadas por hiperpolarização na retina, que partilham uma extensa homologia com a corrente I_f do *pacemaker* cardíaco.

Outros estudos a longo prazo de doses repetidas e de carcinogenicidade não revelaram alterações clinicamente relevantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Amido pré-gelificado (amido de milho)

Lactose mono-hidratada

Celulose microcristalina (E460)

Croscarmelose sódica (E468)

Maltodextrina

Sílica coloidal anidra (E551)

Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento:

Glicerol (E422)

Hipromelose (E464)

Estearato de magnésio (E470b)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172) (para 6,25/7,5 mg, 12,5/7,5 mg e 25/7,5 mg)

Macrogol 6000 (E1521)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

36 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio PVC/PVDC embalados em caixas de cartão:

Embalagens calendário contendo 14, 28, 56, 98 ou 112 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Carivalan 6,25 mg + 5 mg
N.º de registo: 5696802 - 14 comprimidos revestidos por película
N.º de registo: 5696810 - 56 comprimidos revestidos por película
Carivalan 6,25 mg + 7,5 mg
N.º de registo: 5696828 - 56 comprimidos revestidos por película
Carivalan 12,5 mg + 5 mg
N.º de registo: 5696844 - 56 comprimidos revestidos por película
Carivalan 12,5 mg + 7,5 mg
N.º de registo: 5696851 - 56 comprimidos revestidos por película
Carivalan 25 mg + 5 mg
N.º de registo: 5696869 - 56 comprimidos revestidos por película
Carivalan 25 mg + 7,5 mg
N.º de registo: 5696877 - 56 comprimidos revestidos por película

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

Data da primeira autorização: 6 de dezembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2022.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet do INFARMED, I.P. (www.infarmed.pt).