

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO:

Carvedilol Jaba 6,25 mg Comprimidos  
Carvedilol Jaba 25 mg Comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 6,25 mg de carvedilol  
Cada comprimido contém 25 mg de carvedilol.

Excipientes:

Cada comprimido de 6,25 mg contém 31,38 mg de sacarose e 20,30 de lactose mono-hidratada.

Cada comprimido de 25 mg contém 125,5 mg de sacarose e 83,7 de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de primeira linha na hipertensão arterial

O carvedilol está indicado no tratamento de primeira linha da hipertensão arterial, em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensores, em especial diuréticos do grupo das tiazidas.

Tratamento prolongado da doença arterial coronária

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

## 4.2 Posologia e modo de administração

Administrar por via oral.

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

Não é necessário associar a administração ao horário das refeições.

O tratamento com carvedilol é um tratamento de longa duração. Como tal, não deve ser interrompido abruptamente mas reduzido gradualmente com intervalos semanais. Isto é particularmente importante no caso de doentes com doença arterial coronária concomitante.

Hipertensão arterial

Recomenda-se a administração em dose única diária.

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

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

Tratamento prolongado da doença arterial coronária

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

A segurança e eficácia do carvedilol em doentes com idade inferior a 18 anos não se encontram estabelecidas.

## 4.3 Contra-indicações

O carvedilol não deve ser administrado em doentes com:

- hipersensibilidade ao carvedilol ou a qualquer dos excipientes.
- insuficiência cardíaca não compensada de classe IV “New York Heart Association” requerendo suporte inotrópico por via intravenosa.
- disfunção hepática clinicamente manifesta.

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

- história clínica de broncospasmo ou asma;
- bloqueio AV de 2º e 3º graus;
- bradicardia grave (< 50 bpm);
- choque cardiogénico;
- doença do nódulo sinusal (incluindo bloqueio sinoauricular);
- hipotensão grave (pressão arterial sistólica < 85 mmHg).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Diabetes

Recomenda-se precaução na administração de carvedilol em doentes com diabetes mellitus, uma vez que os primeiros sinais e sintomas de hipoglicemia aguda podem ser mascarados ou atenuados. Em doentes diabéticos é necessária a monitorização regular da glicemia no início do tratamento com carvedilol e em caso de aumento da dose, devendo também ser ajustado o tratamento hipoglicemiante.

##### Doença pulmonar obstrutiva crónica

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

##### Lentes de contacto

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

Tal como com outros fármacos bloqueadores-beta:

- O tratamento com carvedilol não deve ser interrompido bruscamente, em especial nos doentes com cardiopatia isquémica. A interrupção do carvedilol nestes doentes deve ser gradual (1-2 semanas).
  - O carvedilol deve ser usado com precaução em doentes com doença vascular periférica, uma vez que os bloqueadores-beta podem precipitar ou agravar os sintomas de insuficiência arterial.
  - Em doentes com perturbações circulatórias periféricas (fenómeno de Raynaud), o carvedilol deverá ser usado com precaução, podendo ocorrer intensificação/exacerbação de sintomas.
  - O carvedilol, assim como outros fármacos bloqueadores-beta, pode mascarar os sintomas de tirotoxicose.
- 
- Recomenda-se precaução em doentes submetidos a cirurgia geral, devido ao sinergismo dos efeitos inotrópico negativo e hipotensor do carvedilol e dos anestésicos.

- O carvedilol pode induzir bradicardia. A dose de carvedilol deve ser reduzida, se a frequência cardíaca descer para valores inferiores a 55 batimentos por minuto.
- O carvedilol deve ser administrado com precaução em doentes com história de reacções de hipersensibilidade graves e em doentes submetidos a terapêutica de dessensibilização, uma vez que os bloqueadores beta-adrenérgicos podem aumentar a sensibilidade aos alérgenos e a gravidade das reacções anafiláticas.
- Os doentes com história de psoríase relacionada com o tratamento com bloqueadores beta-adrenérgicos só devem ser medicados com carvedilol após cuidadosa avaliação da relação risco-benefício.
- Em doentes medicados com antagonistas dos canais do cálcio do tipo verapamil ou diltiazem, ou outros fármacos antiarrítmicos, é necessário proceder à monitorização do ECG e da pressão arterial.
- O carvedilol deve ser utilizado com precaução em doentes com hipertensão lábil ou secundária até maior experiência clínica.
- Em doentes com feocromocitoma deve administrar-se um fármaco bloqueador-alfa antes de se iniciar a utilização de um fármaco bloqueador-beta. Embora o carvedilol possua ambas as actividades farmacológicas bloqueadoras-alfa e beta, não há experiência adquirida nesta situação. Portanto, em doentes com suspeição de feocromocitoma, a administração de carvedilol deve ser feita com precaução.
- Os fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos não-selectivos podem causar dor torácica em doentes com angina variante de Prinzmetal. Não há experiência clínica com carvedilol nestes doentes, embora a actividade alfa-adrenérgica do carvedilol possa prevenir os sintomas. Recomenda-se especial atenção na utilização de carvedilol em doentes em que se suspeita de angina variante de Prinzmetal.

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

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

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Tal como com outros fármacos bloqueadores-beta, o carvedilol pode potenciar o efeito de outros fármacos com actividade anti-hipertensora (por exemplo, antagonistas dos receptores- $\alpha_1$ ) ou cujo perfil de efeitos adversos inclui hipotensão.

Antagonistas dos canais de cálcio (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização): foram observados casos isolados de alteração da condução AV (raramente com implicação hemodinâmica) com a administração concomitante de carvedilol e diltiazem por via oral. Como com outros fármacos bloqueadores-beta, deve proceder-se à monitorização rigorosa do ECG e da pressão arterial, em caso de administração concomitante de carvedilol e

antagonistas dos canais do cálcio do tipo verapamil ou diltiazem, ou fármacos anti-arrítmicos de classe I. Estes fármacos não devem ser administrados por via intravenosa durante o tratamento com carvedilol.

Digoxina: a concentração plasmática de digoxina é aumentada em aproximadamente 15% pela administração concomitante de carvedilol. Ambos os fármacos reduzem a condução AV. Recomenda-se a monitorização acrescida dos níveis de digoxina no início, ajuste e descontinuação do tratamento com carvedilol.

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

Insulina ou hipoglicemiantes orais: os bloqueadores-beta podem potenciar os efeitos da insulina ou dos hipoglicemiantes orais. Os sinais e sintomas de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados (em particular a taquicardia), pelo que, se recomenda a monitorização regular da glicemia.

Os sinais e sintomas de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados (em particular a taquicardia), pelo que, se recomenda a monitorização regular da glicemia.

Indutores ou inibidores do metabolismo hepático: a rifampicina reduziu as concentrações plasmáticas de carvedilol em aproximadamente 70%. A cimetidina aumentou a AUC do carvedilol em aproximadamente 30%, não alterando, no entanto, a C<sub>max</sub>. Recomenda-se precaução especial em doentes tratados com indutores das oxidases de função mista, como a rifampicina, uma vez que os níveis séricos de carvedilol podem ser reduzidos. Recomenda-se precaução especial em doentes tratados com inibidores das oxidases de função mista, como a cimetidina, uma vez que os níveis séricos de carvedilol, podem ser aumentados. No entanto, considerando o efeito reduzido da cimetidina nos níveis de carvedilol, a probabilidade de uma interação clínica relevante é mínima.

Fármacos depletors das catecolaminas: nos doentes com administração concomitante de fármacos bloqueadores-beta e fármacos depletors das catecolaminas (por exemplo, reserpina e inibidores das monoamino-oxidases), os sinais de hipotensão e/ou bradicardia grave devem ser cuidadosamente monitorizados.

Ciclosporina: em 21 doentes com transplante renal e rejeição vascular crónica foi observado um aumento ligeiro da concentração plasmática de ciclosporina, após o início do tratamento com carvedilol. Em aproximadamente 30% dos doentes, a dose de ciclosporina teve que ser reduzida, de modo a manter as concentrações plasmáticas dentro da margem terapêutica. Nos restantes doentes não foi necessário ajuste da dose. A redução da dose de ciclosporina foi em média de 20%. Devido à elevada variabilidade interindividual no ajuste da dose de ciclosporina requerido, recomenda-se a monitorização rigorosa das concentrações de

ciclosporina, após o início do tratamento com carvedilol e o ajuste da dose conforme apropriado.

Anestésicos: na anestesia deve ter-se especial atenção ao sinergismo nos efeitos inotrópico negativo e hipotensor do carvedilol e dos anestésicos.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

A experiência clínica da utilização de carvedilol na gravidez é insuficiente. O carvedilol não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que os benefícios esperados compensem os riscos potenciais.

Os estudos realizados no animal não revelaram que o carvedilol tenha efeitos teratogénicos.

Os bloqueadores-beta diminuem a perfusão placentária, podendo causar morte fetal intra-uterina, partos prematuros ou fetos imaturos. No feto e recém-nascido, poderão ocorrer efeitos adversos como hipoglicemia e bradicardia. No período pós-natal, o recém-nascido tem risco acrescido de ocorrência de complicações pulmonares e cardíacas.

Desconhece-se se o carvedilol é excretado no leite humano, pelo que não se aconselha o aleitamento durante a administração de carvedilol. Tal como com outros bloqueadores-beta, os estudos realizados em ratos fêmea em período de lactação demonstraram que o carvedilol e/ou os seus metabolitos são excretados no leite.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do carvedilol na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

O tratamento com carvedilol pode causar reacções individuais variáveis (por exemplo, vertigens e cansaço), que podem afectar o estado de vigília e a capacidade de condução ou utilização de máquinas. Estes efeitos podem ocorrer particularmente no início ou durante o ajuste do tratamento e em caso de ingestão conjunta de álcool.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência dos efeitos adversos não está dependente da dose, com excepção de tonturas, alterações da visão e bradicardia.

Os efeitos adversos observados nos ensaios clínicos em doentes com hipertensão e doença arterial coronária foram os seguintes:

##### Sistema nervoso central

Frequentes: tonturas, cefaleias e fadiga, habitualmente de natureza ligeira, ocorrendo particularmente no início do tratamento.

Pouco frequentes: humor depressivo, perturbação do sono e parestesias.

#### Sistema cardiovascular

Frequentes: bradicardia e hipotensão ortostática, especialmente no início do tratamento.

Pouco frequentes: síncope, especialmente no início do tratamento. Perturbações da circulação periférica (extremidades frias, doença arterial periférica, exacerbação dos sintomas de claudicação intermitente e fenómeno de Raynaud), bloqueio AV, angina de peito (incluindo dor torácica), sintomas de insuficiência cardíaca e edema periférico.

#### Sistema respiratório

Frequentes: Em doentes com predisposição, asma e dispneia.

Raros: congestão nasal.

#### Sistema gastrointestinal

Frequentes: indisposição gastrointestinal (com sintomas como náuseas, diarreia e dor abdominal).

Pouco frequentes: obstipação e vómitos.

#### Pele e anexos

Pouco frequentes: reacções alérgicas cutâneas (por exemplo, exantema alérgico, dermatite, urticária e prurido).

#### Hematologia e valores laboratoriais

Casos isolados: aumento de ALAT, ASAT e gama GT séricas, trombocitopenia e leucopenia.

#### Outros

Frequentes: dor das extremidades, redução da produção de lágrimas e irritação/irritabilidade ocular.

Pouco frequentes: impotência sexual e alterações da visão.

Raros: secura da boca e alterações da micção.

Casos isolados: reacções alérgicas.

#### Experiência pós-comercialização

Foram notificados casos isolados de incontinência urinária em mulheres. Estes casos resolveram-se com a descontinuação do tratamento.

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sinais e sintomas de intoxicação

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

#### Tratamento da intoxicação

Para além dos procedimentos gerais, os parâmetros vitais devem ser monitorizados e corrigidos, se necessário, sob condições de cuidados intensivos. Podem ser instituídos os seguintes tratamentos de suporte:

Atropina: 0,5 a 2,0 mg i.v. (em caso de bradicardia excessiva).

Glucagina: inicialmente 1 a 10 mg i.v., depois 2 a 5 mg/h como perfusão de longa duração (para suporte da função cardiovascular).

Simpaticomiméticos de acordo com o peso corporal e efeito: dobutamida, isoprenalina, orciprenalina ou adrenalina. No caso de ser necessário um efeito inotrópico positivo, poderá ser considerada a administração de inibidores das fosfodiesterases, como a milrinona.

Se a vasodilatação periférica dominar o perfil da intoxicação, devem administrar-se norfenefrina ou noradrenalina, efectuando a monitorização contínua das condições circulatórias.

No caso de bradicardia resistente ao tratamento, pode ser necessário a implantação de “pace-maker”.

#### Tratamento do broncospasmo

No caso de broncospasmo, devem ser administrados simpaticomiméticos-beta (na forma de aerossóis ou por via i.v.) ou aminofilina i.v..

#### Tratamento de convulsões

No caso de ocorrerem convulsões, recomenda-se a administração de diazepam ou clonazepam em injeção i.v. lenta.

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.4.2.3 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Depressores da actividade adrenérgica. Bloqueadores beta. Bloqueadores beta e alfa.

Código ATC: C07A G02.

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



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

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

O carvedilol é uma mistura racémica de dois estereoisómeros. Em modelos animais, ambos os enantiómeros apresentam propriedades de bloqueio dos receptores alfa1-adrenérgicos. As propriedades de bloqueio dos receptores adrenérgicos-beta não são selectivas para os receptores adrenérgicos-beta1 e beta2 e estão associadas ao enantiómero levógiro do carvedilol.

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

Estudos clínicos demonstraram que o equilíbrio entre a vasodilatação e o bloqueio-beta proporcionado pelo carvedilol produz os seguintes efeitos:

Em doentes hipertensos, a diminuição da pressão arterial não está associada ao aumento concomitante da resistência periférica total, como se observa com os bloqueadores-beta puros. A frequência cardíaca diminui ligeiramente. O fluxo sanguíneo renal e a função renal são mantidos. O fluxo sanguíneo periférico é mantido, por conseguinte, é raro o arrefecimento das extremidades observado com fármacos com actividade bloqueadora-beta.

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

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O carvedilol é rapidamente absorvido após administração por via oral. Em indivíduos saudáveis, a concentração sérica máxima é alcançada aproximadamente 1 hora após administração. A biodisponibilidade absoluta do Carvedilol no Homem é de aproximadamente 25%.

Existe uma relação linear entre a dose e as concentrações séricas de carvedilol. A ingestão de alimentos não afecta a biodisponibilidade nem a concentração sérica máxima, embora o tempo necessário para alcançar a concentração sérica máxima seja prolongado.

#### Distribuição

O carvedilol é fortemente lipofílico, A ligação às proteínas plasmáticas é cerca de 98 a 99%. O volume de distribuição é aproximadamente de 2 l/kg e aumenta em doentes com cirrose hepática.

#### Metabolismo

No Homem e nas várias espécies animais estudadas, o carvedilol é extensamente metabolizado em vários metabolitos, que são eliminados principalmente na bÍlis. O efeito de primeira passagem após administração por via oral é cerca de 60-75%, A circulação entero-hepática da substância parental foi demonstrada no animal.

O carvedilol é extensamente metabolizado no fÍgado, sendo a glucuronidação uma das reacções principais. A desmetilação e a hidroxilação no anel fenol produzem 3 metabolitos activos com actividade bloqueadora dos receptores beta-adrenérgicos.

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

#### Eliminação

A semi-vida média de eliminação do carvedilol é de aproximadamente 6 horas. A depuração plasmática é de aproximadamente 500-700 ml/min. A eliminação é principalmente por via biliar, sendo a excreção principalmente através das fezes. Uma parte menor é eliminada por via renal sob a forma de vários metabolitos.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### Doentes com insuficiência renal

A autoregulação do fluxo sanguíneo é preservada e a filtração glomerular mantém-se inalterada durante o tratamento crónico com carvedilol. Em doentes hipertensos com insuficiência renal a AUC, a semi-vida de eliminação e a concentração plasmática máxima não sofrem alterações significativas. A excreção renal de carvedilol inalterado diminui em doentes com insuficiência renal. No entanto, as alterações nos parâmetros farmacocinéticos são moderadas.

Vários estudos abertos demonstraram que o carvedilol é um fármaco efectivo em doentes com hipertensão renal, em doentes com insuficiência renal crónica, em doentes a fazer hemodiálise ou após transplante renal. O carvedilol origina uma redução gradual da pressão arterial nos dias em que se realiza ou não a diálise e o efeito anti-hipertensor é comparável ao observado em doentes com função renal normal. O carvedilol não é eliminado durante a diálise porque não atravessa a membrana de diálise, provavelmente devido à sua elevada ligação às proteínas plasmáticas.

#### Doentes com insuficiência hepática

Em doentes com cirrose hepática, a disponibilidade sistémica do carvedilol é aumentada 80% devido à redução do efeito de primeira passagem. Por conseguinte, o carvedilol está contra-indicado em doentes com disfunção hepática clinicamente manifesta (ver secção 4.3 Contra-indicações).

#### Utilização em geriatria

A idade não tem um efeito estatisticamente significativo nos parâmetros farmacocinéticos do carvedilol em doentes hipertensos. Um estudo em doentes hipertensos idosos demonstrou não existir diferença entre o perfil de reacções adversas deste grupo e o de doentes mais jovens. Um outro estudo que incluiu doentes idosos com doença arterial coronária demonstrou não existir diferença nas reacções adversas notificadas vs aquelas que foram notificadas por doentes mais jovens.

#### Utilização em pediatria

A informação disponível relativa à farmacocinética em indivíduos com idade inferior a 18 anos é limitada.

#### Doentes diabéticos

Em doentes hipertensos com diabetes do tipo 2 não foi observada influência do carvedilol na glicemia (em jejum ou pós-prandial) e na hemoglobina glicosilada A1, não tendo sido necessário alterar a dose dos fármacos anti-diabéticos.

Em doentes com diabetes do tipo 2, o carvedilol não teve influência estatisticamente significativa no teste de tolerância da glucose. Em doentes hipertensos não diabéticos com sensibilidade à insulina alterada (síndrome X), o carvedilol aumentou a sensibilidade à insulina. Os mesmos resultados foram observados em doentes hipertensos com diabetes do tipo 2.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

A administração de Carvedilol em dose tóxicas a ratas grávidas (<sup>3</sup> 200 mg/Kg, i.e., <sup>3</sup> 100 vezes<sup>1</sup> a DMRH) afectou a sua fertilidade (acasalamento pouco frequente, menor número de corpos lúteos e implantes).

Doses <sup>3</sup> 60 mg/Kg (<sup>3</sup> 30 vezes<sup>1</sup> a DMRH) provocaram atrasos no crescimento e desenvolvimento físico das crias.

Observou-se embriotoxicidade (aumento da mortalidade pós-implantação) mas não se verificaram malformações no rato e no coelho nas doses de 200 mg/Kg e 75 mg/Kg, respectivamente (38 a 100 vezes<sup>1</sup> a DMRH).

<sup>1</sup> Baseado na DMRH de 100 mg/dia para o "Tratamento de longa duração da doença arterial coronária"

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Sacarose, Lactose mono-hidratada, Povidona K 25, sílica coloidal anidra, crospovidona e estearato de magnésio.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blister de alumínio + PVDC com alvéolos de PVC + PVDC branco. Cada embalagem contém 10 ou 60 comprimidos de Carvedilol Jaba 6,25 mg Comprimidos ou 10, 30 ou 60 comprimidos de Carvedilol Jaba 25 mg Comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S.A.  
Lagoas Park,  
Edifício 5, Torre C, Piso 3  
2740-298 Porto Salvo

#### 8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 3418696 – 10 comprimidos, 6,25 mg, blister PVC/PVDC/Alumínio

N.º de registo: 3418795 – 60 comprimidos, 6,25 mg, blister PVC/PVDC/Alumínio

N.º de registo: 3418894 – 10 comprimidos, 25 mg, blister PVC/PVDC/Alumínio

N.º de registo: 4541199 – 30 comprimidos, 25 mg, blister PVC/PVDC/Alumínio

N.º de registo: 5423298 – 60 comprimidos, 25 mg, blister PVC/PVDC/Alumínio

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

Data da primeira autorização: 04 de Dezembro de 2000

Data da última renovação: 04 de Dezembro de 2005

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Abril de 2009