

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: NOME DO MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA*:

Procoralan 5 mg: Um comprimido revestido por película contém 5 mg de ivabradina. O comprimido pode ser dividido em doses iguais. Procoralan 7,5 mg: Um comprimido revestido por película contém 7,5 mg de ivabradina. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS*:** *Tratamento sintomático da angina de peito crónica estável:* A ivabradina está indicada para o tratamento sintomático da angina de peito crónica estável em adultos com doença arterial coronária com ritmo sinusal normal e uma frequência cardíaca ≥ 70 bpm. A ivabradina está indicada: - em adultos com intolerância ou em que seja contraindicado o uso de bloqueadores beta; ou - em combinação com os bloqueadores beta em doentes controlados inadequadamente com um bloqueador beta na dose ótima. *Tratamento da insuficiência cardíaca crónica:* A ivabradina está indicada na insuficiência cardíaca crónica classe NYHA II a IV com disfunção sistólica, em doentes com ritmo sinusal e cuja frequência cardíaca é ≥ 75 bpm, em associação com a terapêutica padrão, incluindo terapêutica com bloqueadores beta ou quando a terapêutica com bloqueadores beta está contraindicada ou não é tolerada. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO*:** *Tratamento sintomático da angina de peito crónica estável:* A dose inicial de ivabradina não deve exceder 5 mg duas vezes por dia em doentes com idade inferior a 75 anos (2,5 mg duas vezes por dia nos doentes ≥ 75 anos). Após três a quatro semanas de tratamento, se o doente ainda tiver sintomas, a dose inicial for bem tolerada e a frequência cardíaca em repouso continuar acima dos 60 bpm, a dose pode ser aumentada para a dose seguinte em doentes a tomar 2,5 mg ou 5 mg duas vezes por dia. A dose de manutenção não deve exceder 7,5 mg duas vezes por dia. Se não houver melhorias dos sintomas da angina de peito nos 3 meses seguintes ao início do tratamento com ivabradina, este deve ser descontinuado. *Tratamento da insuficiência cardíaca crónica:* A dose inicial de ivabradina normalmente recomendada é de 5 mg duas vezes ao dia em doentes com idade inferior a 75 anos (2,5 mg duas vezes por dia nos doentes com mais de 75 anos). Após duas semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 7,5 mg duas vezes ao dia (5 mg duas vezes por dia nos doentes ≥ 75 anos) se a frequência cardíaca em repouso estiver persistentemente acima dos 60 bpm ou diminuída para 2,5 mg duas vezes ao dia (metade do comprimido de 5 mg duas vezes ao dia) se a frequência cardíaca em repouso estiver persistentemente abaixo dos 50 bpm ou em caso de sintomas relacionados com bradicardia. *Para ambas indicações,* se durante o tratamento a frequência cardíaca descer abaixo dos 50 bpm ou em caso de sintomas de bradicardia, a dose deve ser diminuída (e se apesar da redução da dose os sintomas persistirem, o tratamento deve ser descontinuado). **CONTRAINDICAÇÕES*:** Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados; frequência cardíaca em repouso abaixo de 70 bpm antes do tratamento; choque cardiogénico; enfarte agudo do miocárdio; hipotensão grave ($< 90/50$ mmHg); insuficiência hepática grave; síndrome do nódulo sinusal; bloqueio sino-auricular; insuficiência cardíaca aguda ou instável; dependência de *pacemaker* (frequência cardíaca imposta exclusivamente pelo *pacemaker*); angina instável; bloqueio AV de 3º grau; 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 secção interações); associação com verapamil ou diltiazem, que são inibidores moderados do CYP3A4, com propriedades de reduzir a frequência cardíaca; gravidez, aleitamento e mulheres em idade fértil que não estejam a usar medidas contraceptivas apropriadas (ver secção fertilidade, gravidez e aleitamento). **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO*:** – Na angina crónica estável, a ivabradina está indicada apenas para o tratamento sintomático, visto que não tem benefícios nos resultados cardiovasculares nestes doentes. Dado que a frequência cardíaca pode variar consideravelmente ao longo do tempo, uma série de medições da frequência cardíaca, ECG ou monitorização ambulatória durante 24 horas devem ser considerados para determinar a frequência cardíaca em repouso antes do início do tratamento com ivabradina e em doentes em tratamento com ivabradina quando a titulação é necessária. *Arritmias cardíacas:* a ivabradina não é recomendada em doentes com fibrilhação auricular ou outras arritmias cardíacas que interferem com a função do nódulo sinusal. Monitorizar regularmente a ocorrência de fibrilhação auricular dos doentes tratados com ivabradina. O risco de desenvolver fibrilhação auricular aumenta em doentes tratados com ivabradina. Caso se desenvolva fibrilhação auricular durante o tratamento com ivabradina, a relação entre os benefícios e os riscos da continuação do tratamento deve

ser cuidadosamente reconsiderada. Monitorizar também cuidadosamente os doentes insuficientes cardíacos crónicos com deficiências na condução intraventricular. *Bloqueio AV de 2º grau*: a ivabradina não é recomendada *Frequência cardíaca baixa*: o tratamento não deve ser iniciado abaixo dos 70 bpm. Se durante o tratamento, a frequência cardíaca em repouso descer persistentemente abaixo dos 50 bpm ou em caso de bradicardia sintomática, a dose deve ser titulada para baixo ou o tratamento deve ser descontinuado se os sintomas persistirem. *Combinação com bloqueadores dos canais do cálcio que reduzem a frequência cardíaca* (ex. verapamilo, diltiazem): contraindicada. *Doentes com insuficiência cardíaca com classificação funcional IV pela NYHA*: usar com precaução. *AVC*: não é recomendada imediatamente após um AVC *Função visual*: utilizar com precaução em doentes com retinite pigmentosa. Precauções de utilização: *Hipotensão*: utilizar com precaução na hipotensão ligeira a moderada. Contraindicada na hipotensão grave. *Fibrilhação auricular – arritmias cardíacas*: deve ser considerada cardioversão eléctrica não urgente 24 horas após a última dose de ivabradina. *Doentes com síndrome QT congénita ou tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT*: a utilização deve ser evitada. *Doentes hipertensos que requerem modificações do tratamento da pressão arterial*: a pressão arterial deve ser monitorizada. *Excipientes*: contém lactose. **INTERAÇÕES***: *Utilização contraindicada*: inibidores potentes do CYP3A4, verapamilo e diltiazem. *Utilização não recomendada*: medicamentos que prolongam o intervalo QT, inibidores moderados do CYP3A4, sumo de toranja. *Utilização com precaução*: diuréticos depletos de potássio (diuréticos tiazídicos e da ansa), outros inibidores moderados do CYP3A4, indutores do CYP3A4. **FERTILIDADE, GRAVIDEZ E ALEITAMENTO***: A ivabradina está contraindicada durante a gravidez e o aleitamento. As mulheres com potencial para engravidar devem usar medidas contraceptivas apropriadas durante o tratamento. **CAPACIDADE DE CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS***: A possível ocorrência de fenómenos luminosos transitórios deve ser tida em conta. **EFEITOS INDESEJÁVEIS***: *Muito frequentes*: fenómenos luminosos (fosfenos); *Frequentes*: cefaleias, visão turva, tonturas, bradicardia, bloqueio AV de 1º grau (intervalo PQ prolongado no ECG), extrassístoles ventriculares, pressão arterial não controlada, fibrilhação auricular; *Pouco frequentes*: eosinofilia, hiperuricemia, síncope, diplopia, alteração visual, vertigem, palpitações, extrassístoles supraventriculares, hipotensão, dispneia, náusea, obstipação, diarreia, dor abdominal, angioedema, erupção cutânea, câibras musculares, astenia, fadiga, creatinemia elevada, ECG com o intervalo QT prolongado. *Raros*: eritema, prurido, urticária, mal-estar geral. *Muito raros*: bloqueio atrioventricular de 2º e 3º grau, síndrome do nó sinoatrial. **SOBREDOSAGEM***. **PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS***: A ivabradina é um agente que diminui puramente a frequência cardíaca, atuando através da inibição selectiva e específica da corrente I_f do “pacemaker” cardíaco que controla a despolarização diastólica espontânea no nódulo sinusal e regula a frequência cardíaca. Procoralan reduz a frequência cardíaca de forma dose dependente. **APRESENTAÇÕES***: Embalagens de Procoralan 5 mg de 14 e 56 comprimidos revestidos por película; Embalagens de Procoralan 7,5 mg de 56 comprimidos revestidos por película. **TITULAR DA AIM**: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, França. www.servier.com Para mais informações deverá contactar o representante do titular da AIM: Servier Portugal Lda., Avenida António Augusto de Aguiar, 128, 1069-133 Lisboa – tel: 213122000. **REGIME DE COMPARTICIPAÇÃO**: Comparticipado pelo escalão B: RG=69%; RE=84%. Procoralan é um MSRM. RCM aprovado em 01.2019. IECRCM 29.01.2019.

**Para uma informação completa, por favor leia, o resumo das características do medicamento.*

Informações Essenciais Compatíveis com o RCM

NOME DO MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA*: Carivalan® 6,25 mg/5 mg: um comprimido revestido por película contém 6,25 mg de carvedilol e 5 mg de ivabradina; Carivalan® 6,25 mg/7,5 mg: um comprimido revestido por película contém 6,25 mg de carvedilol e 7,5 mg de ivabradina; Carivalan® 12,5 mg/5 mg: um comprimido revestido por película contém 12,5 mg de carvedilol e 5 mg de ivabradina; Carivalan® 12,5 mg/7,5 mg: um comprimido revestido por película contém 12,5 mg de carvedilol e 7,5 mg de ivabradina; Carivalan® 25 mg/5 mg: um comprimido revestido por película contém 25 mg de carvedilol e 5 mg de ivabradina; Carivalan® 25 mg/7,5 mg: um comprimido revestido por película contém 25 mg de carvedilol e 7,5 mg de ivabradina. Contém lactose como excipiente.

INDICAÇÕES*: 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.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO*: A dose recomendada de Carivalan® é de um comprimido, duas vezes por dia, de manhã e à noite, em doentes controlados com doses estáveis dos componentes individuais administrados em simultâneo, quando o carvedilol e a ivabradina estiverem na sua dose ótima. Caso seja necessário alterar a posologia, a titulação deverá ser feita com os componentes individuais carvedilol e ivabradina. Se, durante o tratamento com Carivalan®, 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 ou o tratamento deve ser descontinuado. *Compromisso renal:* utilizar com precaução em doentes com clearance da creatinina abaixo de 15 ml/min. 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 insuficiência hepática moderada e está contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave. *Idosos:* utilizar com precaução. *População pediátrica:* a segurança e eficácia de Carivalan® em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

CONTRAINDICAÇÕES*: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer outro bloqueador-beta ou a qualquer um dos excipientes; Compromisso hepática grave; Insuficiência cardíaca aguda ou instável/descompensada; Angina instável; Angina de Prinzmetal; Bloqueio AV de 2º e 3º graus; Síndrome do nódulo 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 (por ex. fenómeno de Raynaud); Hipotensão grave (PAS <90 mmHg, PAD <50 mmHg); Doença pulmonar obstrutiva crónica associada a obstrução brônquica; História de broncospasmo ou asma; Acidose metabólica; Feocromocitoma não tratado; Associação com verapamilo ou diltiazem, (ver secção interações); Associação 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 secção interações); Gravidez, aleitamento e mulheres com potencial para engravidar que não estejam a usar medidas contraceptivas apropriadas (ver secção fertilidade, gravidez e aleitamento).

ADVERTÊNCIAS*: Precauções especiais: *Angina de peito crónica estável:* Carivalan® está indicado apenas no tratamento sintomático da angina de peito crónica estável, uma vez que a ivabradina não tem benefícios nos resultados cardiovasculares; *Avaliação da frequência cardíaca:* devem ser considerados ECG ou monitorização ambulatoria de 24 horas; *Arritmias cardíacas:* Carivalan® não é recomendado em doentes com fibrilhação auricular ou outras arritmias cardíacas que interferem com a função do nódulo sinusal, recomenda-se a monitorização clínica regular da ocorrência de fibrilhação auricular dos

doentes tratados com ivabradina. O risco de desenvolver fibrilhação auricular aumenta em doentes tratados com ivabradina. 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 reconsiderado. Doentes insuficientes cardíacos crónicos com defeitos na condução intraventricular e dessincronia ventricular devem ser cuidadosamente monitorizados. *Frequência cardíaca baixa*: O tratamento com Carivalan® não pode ser iniciado em doentes com uma frequência cardíaca em repouso inferior a 50 bpm. 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, a redução da dose deve ser ajustada com os componentes individuais, assegurando que o doente é mantido na dose ótima ou que o tratamento é descontinuado; *Combinação com bloqueadores dos canais de cálcio que reduzem a frequência cardíaca (tais como verapamilo ou diltiazem)*: contraindicada; *Doentes com insuficiência cardíaca com classificação funcional IV da NYHA*: não recomendado; *AVC*: não é recomendada a utilização de Carivalan® imediatamente após um AVC; *Função visual*: utilizar com precaução em doentes com retinite pigmentosa. Precauções de utilização: *Interromper o tratamento*: Deve evitar-se a cessação abrupta da terapêutica com um bloqueador-beta, especialmente em doentes com doença isquémica. O fim do tratamento com Carivalan® deve ser imediatamente seguido da toma de um comprimido individual de carvedilol. A posologia individual de carvedilol deve ser reduzida gradualmente. 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 pressão arterial baixa (PAS < 100 mmHg), doença cardíaca isquémica e doença vascular difusa e/ou insuficiência renal subjacente; *Hipotensão*: Na hipotensão ligeira a moderada deve utilizar-se com precaução; Na hipotensão grave (< 90/50 mmHg) está contraindicada; *Fibrilhação auricular – Arritmias cardíacas*: A cardioversão elétrica não urgente deve ser considerada 24 horas após a última dose de Carivalan®; *Doentes com síndrome QT congénita ou tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT*: A utilização deve ser evitada; *Doentes hipertensos que requerem modificações do tratamento da pressão arterial*: A pressão arterial deve ser monitorizada; *Doentes diabéticos*: 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; *Doença vascular periférica*: Utilizar com precaução. Está contraindicado na doença vascular periférica grave; *Anestesia e cirurgia major*: Utilizar com precaução quando são utilizados determinados anestésicos; *Tirotoxicose/hipertiroidismo*: Pode mascarar os sinais de hipertiroidismo e os sintomas de tirotoxicose; *Lentes de contacto*: Os doentes devem ser advertidos da possibilidade de redução de produção de lágrimas; *Hipersensibilidade (hipersensibilidade graves e em doentes submetidos a terapêutica de dessensibilização)*: Utilizar com precaução uma vez que o carvedilol pode aumentar a sensibilidade aos alérgenos e a gravidade das reações anafiláticas; *Psoríase*: Só deve ser prescrito após uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios dado os bloqueadores-beta poderem agravar as reações cutâneas; *Feocromocitoma*: Utilizar 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*: Os comprimidos contêm lactose, doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência de lactase ou de mal absorção de glucose-galactose não deverão tomar Carivalan®.

INTERAÇÕES*: *Utilização contraindicada*: Inibidores potentes do CYP3A4; Verapamilo e diltiazem. *Utilização não recomendada*: Medicamentos que prolongam o intervalo QT, fármacos antiarrítmicos intravenosos (além do verapamilo, diltiazem), sumo de toranja. *Utilização com precaução*: Inibidores moderados do CYP3A4 (além do diltiazem, verapamilo), indutores enzimáticos do citocromo P450, cimetidina, fluoxetina, glicosídeos cardíacos (digoxina, digitoxina), ciclosporina, insulina ou hipoglicemiantes orais, fármacos depletors das catecolaminas, clonidina, dihidropiridina, anestésicos, broncodilatadores beta-agonistas, diuréticos depletors de potássio (diuréticos tiazídicos e diuréticos de ansa). *Utilização a ter em consideração*: Fármacos anti-hipertensores, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), estrogénios e corticosteroides, nitratos, simpaticomiméticos com efeitos alfa-mimético e beta-

mimético, ergotamina, agentes bloqueadores neuromusculares, bloqueadores-beta sob a forma de gotas oculares, barbitúricos.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E ALEITAMENTO*: Utilização contraindicada.

CAPACIDADE DE CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS*: Deve-se ter em consideração a possível ocorrência de tonturas, fadiga ou diminuição do estado de alerta, ou fenómenos luminosos transitórios.

EFEITOS INDESEJÁVEIS*: *Muito frequentes:* Cefaleias, tonturas, fenómenos luminosos (fosfenos), insuficiência cardíaca, hipotensão, astenia, fadiga. *Frequentes:* Bronquite, pneumonia, infeções do trato respiratório superior, infeções do trato urinário, anemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia ou hipoglicemia em doentes com diabetes pré-existente, diabetes mellitus, humor depressivo, depressão, diminuição da secreção lacrimal, alteração visual, irritação ocular, visão turva, bradicardia, edema pulmonar, edema, bloqueio AV de 1º grau, extrassístoles ventriculares, fibrilhação auricular, hipotensão postural, distúrbios da circulação periférica, pressão arterial não controlada, dispneia, asma em doentes predispostos, náuseas, diarreia, dor abdominal, vômitos, dispepsia, dor nas extremidades, gota, insuficiência renal e alterações da função renal em doentes com doença vascular difusa e/ou insuficiência renal subjacente, distúrbios da micção, dor, ganho ponderal. *Pouco frequentes:* Eosinofilia, hiperuricemia, perturbações do sono, pesadelos, confusão, síncope, pré-síncope, parestesia, diplopia, vertigem, bloqueio AV, angina de peito, palpitações, extrassístoles supraventriculares, obstipação, reações cutâneas, reações semelhantes a líquen plano, psoríase ou exantema psoriasiforme, alopecia, angioedema, exantema, câibras musculares, creatinemia elevada, ECG com o intervalo QT prolongado, impotência, disfunção erétil. *Raros:* Trombocitopenia, congestão nasal, sibilos, boca seca, eritema, prurido, urticária, mal-estar geral. *Muito raros:* Leucopenia, reações alérgicas (hipersensibilidade), bloqueio AV de 2º grau, bloqueio AV de 3º grau, síndrome do nódulo sinusal, reações cutâneas graves (tais como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica), incontinência urinária em mulheres, aumento nas transaminases ALT, AST e GGT.

SOBREDOSAGEM*.

PROPRIEDADES*: A ivabradina é um agente que diminui puramente a frequência cardíaca, atuando através da inibição seletiva e específica da corrente If do “pacemaker” cardíaco que controla a despolarização diastólica espontânea no nódulo sinusal e regula a frequência cardíaca. A principal propriedade farmacodinâmica da ivabradina no homem é uma redução específica da frequência cardíaca, dependente da dose. 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. O carvedilol não tem atividade simpatomimética intrínseca. O carvedilol apresenta propriedades estabilizadoras da membrana.

APRESENTAÇÃO*: Embalagens de 14 ou 56 comprimidos.

TITULAR DA AIM: Les Laboratoires Servier. Para mais informações deverá contactar o representante do titular da AIM: Servier Portugal, Av. António Augusto de Aguiar, 128, 1069-133 Lisboa - Telefone: 213122000. **Regime de participação:** Comparticipado pelo escalão B:RG=69%; RE=84%. Carivalan® é um medicamento sujeito a receita médica (**MSRM**). RCM aprovado em abril 2020. IECRCM21.04.2021.

**Para uma informação completa por favor leia o Resumo das Características do Medicamento.*