

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **PrRAN™-CARVEDILOL**

Comprimés de carvédilol, norme maison

3,125, 6,25, 12,5 et 25 mg

### **Traitement de l'insuffisance cardiaque congestive**

Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.  
126 East Drive  
Brampton, ON  
L6T 1C1

**Date de révision:**  
14 septembre 2016

Numéro de contrôle : 197425

Marque de commerce RAN, propriété de Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....</b>	<b>3</b>
<b>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....</b>	<b>3</b>
<b>CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>9</b>
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>16</b>
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>18</b>
<b>SURDOSAGE.....</b>	<b>20</b>
<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>21</b>
<b>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....</b>	<b>24</b>
<b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>24</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>26</b>
<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>27</b>
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....</b>	<b>31</b>
<b>TOXICOLOGIE .....</b>	<b>32</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>34</b>
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....</b>	<b>35</b>

# PrRAN™-CARVEDILOL

Comprimés de carvédilol, norme maison

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg	Cellulose microcristalline, Citrate d'éthyle, Crospovidone, Dioxyde de silice colloïdal, Dioxyde de titane, Hydroxypropylméthylcellulose, Lactose, Polydextrose, Polyéthylène glycol, Povidone et Stéarate de magnésium.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RAN-CARVEDILOL (carvédilol) est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de légère à grave, d'origine ischémique ou non, afin d'augmenter la survie et pour réduire le risque combiné de mortalité de toute cause et d'hospitalisation pour raisons cardiovasculaires ou non.

En général, RAN-CARVEDILOL est utilisé en association avec des diurétiques et un IECA, avec ou sans digitale.

RAN-CARVEDILOL devrait être prescrit par un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Les bêtabloquants peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Le carvédilol ayant des propriétés bêtabloquantes, il faut user de prudence en débutant le traitement et en augmentant la posologie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, puisqu'on a observé des cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque à cette étape du traitement. Afin de minimiser le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, il est impératif de respecter la posologie recommandée pour pms-CARVEDILOL chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

## CONTRE-INDICATIONS

Le carvédilol est contre-indiqué en cas de :

- insuffisance cardiaque décompensée nécessitant un traitement inotrope intraveineux par sympathicomimétiques
- asthme ou bronchospasme (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*)
- bloc cardiaque du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré; maladie du sinus (sauf en présence de stimulateur cardiaque permanent)
- choc cardiogénique
- hypotension grave (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*)
- bradycardie grave (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*)
- maladie valvulaire obstructive primaire
- insuffisance hépatique cliniquement manifeste (jaunisse, ascite, angiomes stellaires, varices œsophagiennes, etc.)
- atteinte des fonctions mentales (p. ex. : maladie d'Alzheimer grave, alcoolisme, consommation de drogues) à moins de supervision étroite par un aidant approprié
- hypersensibilité au carvédilol ou à tout ingrédient des comprimés de carvédilol. Pour une liste complète, *voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITIONS ET CONDITIONNEMENT*.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les mises en garde et précautions sont énoncées ci-dessous par ordre alphabétique.

### Généralités

#### **Arrêt brutal du traitement**

L'arrêt brutal du traitement, chez les insuffisants cardiaques sous carvédilol à long terme, peut causer une détérioration de leur état. Il faut donc interrompre le traitement de façon graduelle si possible.

Les patients souffrant de maladie cardiaque ischémique doivent être avisés de ne pas interrompre brusquement un traitement aux bêtabloquants. On a rapporté des exacerbations graves d'angine, ainsi que des cas d'infarctus du myocarde et d'arythmies ventriculaires chez des patients angineux, après l'arrêt brutal de bêtabloquants.

Les deux dernières complications mentionnées peuvent être précédées ou non d'exacerbation d'angine. Par conséquent, lors d'interruption du carvédilol chez des patients angineux, la posologie devrait être diminuée progressivement sur une période d'environ 2 semaines, le patient étant suivi de près. Il faut conserver la même fréquence d'administration. En cas d'urgence, il faut cesser le carvédilol par paliers, sous surveillance étroite. En cas d'aggravation de l'angine ou d'insuffisance cardiaque aiguë, on recommande de réintroduire le médicament rapidement, au moins temporairement.

## **Syndrome oculomucocutané**

On a rapporté diverses éruptions cutanées et de la sécheresse des conjonctives sous bêtabloquants. Un syndrome grave (le syndrome oculomucocutané), dont les symptômes comprennent conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sérosité sclérosante, s'est produit sous traitement au long cours avec un bêtabloquant (le practolol). Ce syndrome n'a été rapporté ni sous carvédilol ni sous aucun autre médicament de la même classe. Néanmoins, les médecins doivent être conscients de l'apparition possible de telles réactions et doivent mettre fin au traitement si elles se produisent.

## **Cardiovasculaire**

### **Insuffisance cardiaque**

Il peut se produire une aggravation de l'insuffisance cardiaque au début du traitement ou lors de l'augmentation de la dose de carvédilol. La stimulation sympathique est une composante vitale du maintien de la circulation sanguine dans l'insuffisance cardiaque. L'inhibition de cette stimulation par un bêtabloquant peut réduire encore plus la contractilité myocardique.

L'insuffisance cardiaque devrait être maîtrisée depuis au moins 4 semaines avant d'instaurer un traitement au carvédilol. Dans les essais cliniques, les patients devaient être sous dose stable de diurétiques et d'IECA (si tolérés) avant de débuter le traitement au carvédilol. Malgré ces mesures visant à s'assurer de la stabilité de l'état des patients, l'insuffisance cardiaque s'est aggravée chez un petit nombre d'entre eux. Au début du traitement (posologie de 3,125 à 6,25 mg 2 f.p.j. sur 2-4 semaines) une aggravation de l'insuffisance cardiaque s'est produite chez 6,0 % des patients. Durant la phase d'augmentation de la dose (12,5-50 mg 2 f.p.j. sur 2-6 semaines), on a rapporté une aggravation de l'insuffisance cardiaque chez 5,1 % des patients sous carvédilol et chez 4,1 % des patients du groupe témoin.

Au cours d'une étude contrôlée sous placebo portant sur des patients en insuffisance cardiaque grave (l'essai COPERNICUS), il s'est produit des cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque durant la phase d'augmentation de la dose, mais la fréquence rapportée durant les 3 premiers mois était similaire sous carvédilol (15,4 %) et sous placebo (14,8 %). Lorsque le traitement se poursuivait pendant plus de 3 mois, on rapportait moins d'aggravation de l'insuffisance cardiaque sous carvédilol que sous placebo. L'aggravation de l'insuffisance cardiaque durant un traitement au long cours à plus de chances d'être liée à la maladie sous-jacente du patient qu'au traitement par carvédilol.

L'administration de carvédilol à des patients atteints d'insuffisance cardiaque stable doit se faire sous supervision attentive. Si des symptômes apparaissent, il faut augmenter les diurétiques et ne pas modifier la dose de carvédilol (ne pas l'augmenter, ni même la diminuer) jusqu'au retour à la stabilité clinique (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Toutefois, il peut être nécessaire de cesser le traitement au carvédilol. De tels épisodes ne rendent pas impensable une augmentation subséquente de la posologie de carvédilol ou une réponse favorable au médicament.

### **Hypotension**

L'hypotension et l'hypotension posturale se produisent à fréquence plus élevée chez les patients en insuffisance cardiaque congestive recevant du carvédilol que chez les patients recevant un placebo (*voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES*). Le risque est plus élevé au début du traitement et au cours des 30 premiers jours, ce qui correspond à la phase d'augmentation de la dose. Il est donc impératif de suivre les recommandations quant à la posologie (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

### **Maladie vasculaire périphérique**

Les bêtabloquants peuvent précipiter ou aggraver les symptômes d'insuffisance artérielle chez les patients atteints de maladie artérielle périphérique. Il faut user de prudence chez de tels patients.

### **Valvulopathie primaire avec régurgitation**

Il faut user de prudence en utilisant le carvédilol chez des patients atteints de valvulopathie primaire avec régurgitation, car l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

### **Angine de Prinzmetal**

Les bêtabloquants peuvent provoquer des douleurs thoraciques en cas d'angine de Prinzmetal. Il n'existe pas d'expérience clinique avec le carvédilol chez ces patients. Il faut user de prudence en administrant du carvédilol à des patients chez qui l'on soupçonne une angine de Prinzmetal.

### **Bradycardie sinusale**

Une bradycardie sinusale grave peut se produire sous carvédilol. En pareil cas, il faut mettre fin au traitement.

Au cours des essais cliniques, les patients dont le pouls au repos était inférieur à 68 battements/minute avant de recevoir le carvédilol n'ont pas été étudiés.

### **Endocrinologie et Métabolisme**

#### **Patients atteints de diabète**

Le carvédilol doit être administré avec prudence chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou atteints de diabète (surtout de diabète instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les bêtabloquants peuvent augmenter l'hypoglycémie chez les patients à risque. De plus, les diabétiques sous insuline ou hypoglycémifiants oraux peuvent présenter une tendance accrue à l'hypoglycémie lorsqu'ils prennent ces médicaments. Il peut également être nécessaire d'ajuster la posologie des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline. Les signes précurseurs de l'hypoglycémie aiguë, et particulièrement la tachycardie, peuvent être masqués ou atténués. On recommande donc une surveillance régulière de la glycémie en cas de démarrage, d'ajustement ou d'arrêt d'un traitement au carvédilol.

#### **Hyperthyroïdie**

On ignore les effets nocifs possibles d'un traitement au long cours au carvédilol dans les cas de thyrotoxicose. De façon générale, les bêtabloquants peuvent masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie persistante et de ses complications, et donner une fausse impression

d'amélioration. Par conséquent, un arrêt brutal du carvédilol pourrait être suivi d'exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, et notamment de crise thyrotoxisque.

### **Phéochromocytome**

Les effets du carvédilol n'ont pas été étudiés chez les patients atteints de phéochromocytome. Sachant que quelques cas d'augmentation paradoxale de la pression artérielle ont été rapportés sous bêtabloquants, chez de tels patients, les médecins doivent user de prudence en administrant du carvédilol aux patients atteints de phéochromocytome.

### **Lésion hépatique**

De rares cas de lésion hépatocellulaire, confirmées par la réintroduction du médicament, se sont produits sous carvédilol.

Lors de traitements à court ou à long terme, les lésions hépatiques étaient réversibles et ne causaient qu'une symptomatologie clinique minime. Aucun décès lié à des lésions hépatiques n'a été rapporté sous carvédilol.

Au premier signe/symptôme de dysfonction hépatique (p. ex. : prurit, urine foncée, anorexie persistante, jaunisse, douleur au quadrant supérieur droit ou symptômes grippaux inexplicables), il faut effectuer des examens de laboratoire. Si les résultats d'examens du patient démontrent une lésion hépatique ou une jaunisse, il faut mettre fin définitivement au traitement au carvédilol.

### **Atteinte hépatique**

Puisque le carvédilol subit un effet de premier passage hépatique, le ralentissement du métabolisme hépatique pourrait conduire à une plus grande biodisponibilité du carvédilol chez les patients présentant une atteinte hépatique. Il faut user de prudence dans l'établissement de la posologie chez de tels patients (*voir* CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les médecins doivent être conscients du risque d'augmentation des manifestations de vasodilatation (étourdissements, hypotension posturale, hypotension, syncope) ou d'effet bêtabloquant (bradycardie, bloc AV) chez les patients présentant une légère atteinte hépatique recevant le carvédilol (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Système immunitaire**

#### **Réaction allergique**

Le traitement des réactions allergiques peut être plus difficile chez les patients sous bêtabloquants. En effet, la réaction peut être plus grave, en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et de problèmes liés aux changements liquidiens. L'adrénaline doit être administrée avec prudence puisqu'elle peut ne pas avoir ses effets habituels dans le traitement de l'anaphylaxie.

D'un côté, des doses plus élevées d'adrénaline peuvent être nécessaires pour renverser le bronchospasme mais, d'un autre côté, ces doses pourraient être associées avec une stimulation alpha-adrénergique excessive résultant en hypertension, bradycardie réflexe, bloc cardiaque et aggravation possible du bronchospasme. Les alternatives aux fortes doses d'adrénaline comprennent traitement de soutien vigoureux (p. ex. : administration de liquides) et utilisation de

beta-agonistes tels que le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour renverser le bronchospasme, ainsi que de noradrénaline par voie parentérale pour renverser l'hypotension.

## **Ophthalmologique**

### **Lentilles cornéennes**

Les porteurs de lentilles cornéennes doivent garder à l'esprit la possibilité d'une réduction de la production de larmes.

### **Fixation à l'uvéa**

Des études chez l'animal ont montré que le carvedilol se fixe à la mélanine de l'uvéa. La portée de cette constatation chez l'humain est inconnue mais on recommande un examen ophtalmologique périodique chez les patients sous le carvedilol.

## **Les patients et la chirurgie générale**

Les effets inotropes négatifs et vasodilatateurs du carvedilol et des anesthésiques généraux étant synergiques, il en résulte un risque d'hypotension prononcée sous anesthésie. S'il faut continuer un traitement avec le carvedilol en phase périopératoire, il faut user de prudence en cas d'utilisation d'anesthésiants dépresseurs de la fonction myocardique.

## **Fonction rénale**

Rarement, l'utilisation de carvedilol dans l'insuffisance cardiaque a provoqué une insuffisance rénale aiguë et une détérioration de la fonction rénale, probablement à cause de facteurs pré-rénaux. Les patients à risque semblent être ceux qui présentent une pression artérielle basse (TA systolique < 100 mm Hg), une maladie cardiaque ischémique accompagnée de maladie vasculaire générale, et/ou une insuffisance rénale sous-jacente. La fonction rénale revenait à la normale après l'arrêt du traitement par le carvedilol. Chez ce type de patients, on recommande que la fonction rénale soit surveillée durant l'augmentation de la dose de carvedilol et qu'on mette fin au traitement ou que la posologie soit réduite en cas d'aggravation de la fonction rénale (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Fonction respiratoire**

### **Bronchospasme (p.ex. : bronchite chronique et emphysème)**

Les patients atteints de maladies associées au bronchospasme ne devraient pas, en général, recevoir de bêtabloquants (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Au cours des essais cliniques menés chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, les patients présentant des maladies associées au bronchospasme étaient enrôlés si leur maladie respiratoire ne nécessitait aucun traitement oral ou inhalé. Chez de tels patients, on recommande d'utiliser le carvedilol avec prudence. Les recommandations posologiques doivent être suivies de près et la posologie doit être réduite en cas d'apparition de bronchospasme durant l'augmentation de la dose.



## **Population particulières**

**Usage chez les personnes âgées :** Les études de pharmacocinétique indiquent que les valeurs d'ASC et de  $C_{max}$  sont augmentées chez les patients âgés. La concentration plasmatique de carvedilol était environ 38 % plus élevée que chez les sujets jeunes. Par conséquent, il faut être particulièrement prudent lors de l'augmentation de la posologie (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Usage lors de l'allaitement :** Le carvedilol et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé durant l'administration de carvedilol.

**Usage chez les enfants :** L'efficacité et l'innocuité du carvedilol en pédiatrie n'ont pas été démontrées.

**Usage lors de la grossesse :** Aucune étude clinique n'a porté spécifiquement sur l'utilisation de carvedilol durant la grossesse. Les bêtabloquants réduisent l'irrigation sanguine du placenta, ce qui peut provoquer mortalité fœtale intra-utérine, avortements et accouchements prématurés. De plus, des réactions indésirables (particulièrement hypoglycémie et bradycardie) peuvent se produire chez le fœtus et le nouveau-né. Il existe un risque accru de complications cardiaques et pulmonaires chez le nouveau-né dans la phase post-natale.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont révélé aucun potentiel tératogène du carvedilol. On n'a observé de toxicité embryonnaire qu'après de fortes doses chez le lapin. La pertinence de ces constatations chez l'humain est incertaine.

Le carvedilol ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu**

#### **Insuffisance cardiaque légère ou modérée - Essais cliniques contrôlés**

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées, durant la phase à double insu des essais cliniques sur le carvedilol aux États-Unis (*voir* tableau 1) comprenaient étourdissements (32,4 %), fatigue (23,9 %), dyspnée (21,3 %), infections des voies respiratoires supérieures (18,3 %), insuffisance cardiaque (15,3 %) et douleurs thoraciques (14,4 %).

Au cours de la phase à double insu de ces essais cliniques, des réactions indésirables évaluées comme graves ont été rapportées chez 22,4 % des patients sous carvedilol et chez 31,8 % des patients du groupe témoin. Les réactions les plus graves rapportées sous carvedilol comprenaient insuffisance cardiaque (5,6 %), syncope (1,8 %), bradycardie (1,6 %), hypotension (1,3 %), infarctus du myocarde (0,9 %), insuffisance rénale aiguë (0,8 %) et bloc AV (0,7 %).

Parmi les 1 202 patients affectés aux groupes de traitements dans ces essais cliniques, 5,4 % de ceux qui recevaient du carvédilol se sont retirés de l'étude en raison d'effets indésirables, par comparaison avec 8,0 % du groupe témoin. Bradycardie, fatigue, hypotension, étourdissements et dyspnée constituaient les expériences indésirables ayant le plus souvent conduit à un retrait de l'étude de patients recevant du carvédilol (*voir* tableau 1).

Six décès sont survenus chez les 1 319 patients enrôlés durant la phase de sélection (3-4 semaines), et 11 décès chez 1 313 patients sous carvédilol (2-4 semaines). Il s'est produit 8 décès (3/765 sous carvédilol et 5/437 sous placebo) durant la phase d'augmentation de la dose (2-4 semaines) et 47 décès (20/765 sous carvédilol et 27/437 sous placebo) durant la phase d'entretien (jusqu'à 12 mois) des études.

Les retraits motivés par une aggravation de l'insuffisance cardiaque dans les essais cliniques contrôlés par placebo aux États-Unis s'établissent comme suit : durant le traitement 1,4 % des patients (18/1 313 durant 24 semaines); durant l'augmentation de la dose (2-6 semaines) 0,9 % (7/765) sous carvédilol et 0 % (0/437) sous placebo; durant la phase d'entretien (jusqu'à 12 mois) 0,7 % (5/765) sous carvédilol et 2,3 % (10/437) sous placebo.

On a vu des cas de détérioration de la fonction rénale, dont des cas d'insuffisance rénale aiguë (*voir* tableau 1), chez certains patients (9,5 % sous carvédilol, 7,6 % sous placebo). Les patients le plus à risque comprenaient ceux qui présentaient, déjà avant le traitement, insuffisance rénale, hypotension, cardiomyopathie ischémique, insuffisance rénale causée par les IECA, maladie vasculaire diffuse ou sténose de l'artère rénale.

### **Insuffisance cardiaque grave - Essai clinique contrôlé**

Les réactions indésirables les plus fréquentes sous carvédilol comprenaient étourdissements (24,1 %), hypotension (13,9 %) et infection des voies respiratoires supérieures (13,6 %) (*voir* tableau 2). La durée moyenne d'exposition au médicament durant l'étude était de 10,4 mois pour les patients sous carvédilol et sous placebo.

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

### **Insuffisance cardiaque légère ou modérée - Essais cliniques contrôlés**

Au cours de 6 essais cliniques contrôlés aux États-Unis, 1 313 patients ont reçu du carvédilol durant 2-4 semaines. Parmi ces patients, 1 202 ont été affectés au hasard, à double insu, à recevoir du carvédilol (n = 765) ou un placebo (n = 437). Parmi les patients traités au carvédilol, 92,5 % ont rapporté au moins une réaction indésirable.

Des réactions indésirables évaluées comme étant de forte intensité ont été rapportées chez 24,3

% des patients sous carvédilol durant la phase à double insu de ces essais cliniques. Les réactions indésirables de forte intensité le plus fréquemment rapportées comprenaient insuffisance cardiaque (2,9 %), fatigue (2,2 %), étourdissements (2,0 %), dyspnée (1,8 %) et syncope (1,7 %).

Le tableau 1 résume les événements indésirables rapportés chez les patients en insuffisance cardiaque légère ou modérée enrôlés dans les essais cliniques contrôlés par placebo États-Unis. Le tableau montre les réactions indésirables qui se sont produites plus fréquemment sous carvédilol que sous placebo, et dont l'incidence dépassait 1 %, sans égard à la cause. La durée médiane d'exposition au médicament au cours de l'étude était de 6,3 mois sous carvédilol et sous placebo.

**Tableau 1**

**Réactions indésirables en (% d'incidence et % de retrait) s'étant produites plus fréquemment sous carvédilol que sous placebo, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque légère ou modérée enrôlés dans des essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque aux États-Unis (Incidence >1%. sans égard à la cause: taux de retrait motive par réaction indésirable)**

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 765) % incidence	Placebo (n = 437) % incidence	Carvédilol (n = 765) % retrait	Placebo (n = 437) % retrait
<b>Système nerveux autonome</b>				
Transpiration augmentée	2,9	2,1	-	-
<b>Organisme entier</b>				
Fatigue	23,9	22,4	0,7	0,7
Douleurs thoraciques	14,4	14,2	0,1	-
Douleur	8,6	7,6	0,2	-
Blessures	5,9	5,5	-	-
Concentration sérique augmentée	5,1	3,7	0,2	-
Œdème généralisé	5,1	2,5	-	-
Œdème des parties déclives	3,7	1,8	-	-
Fièvre	3,1	2,3	-	-
Œdème des jambes	2,2	0,2	0,1	0,2
Œdème périphérique	1,6	0,7	-	-
Allergie	1,4	0,2	-	-
Mort subite	1,3	1,1	-	-
Malaise	1,3	0,7	-	-
Hypovolémie	1,2	0,2	-	-
<b>Appareil cardiovasculaire</b>				
Bradycardie	8,8	0,9	0,8	-
Hypotension	8,5	3,4	0,4	0,2
Syncope	3,4	2,5	0,3	0,2
Hypertension	2,9	2,5	0,1	-
Bloc AV	2,9	0,5	-	-
Angine de poitrine aggravée	2,0	1,1	-	-
Surcharge liquidienne	1,7	1,6	-	-
Hypotension posturale	1,2	0,2	-	-

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 765) % incidence	Placebo (n = 437) % incidence	Carvédilol (n = 765) % retrait	Placebo (n = 437) % retrait
<b>Système nerveux central</b>				
Étourdissements	32,4	19,2	0,4	-
Céphalées	8,1	7,1	0,3	-
Paresthésies	2,0	1,8	0,1	-
Hypoesthésie	1,7	1,1	-	-
Vertiges	1,4	1,1	-	-
Confusion	1,3	0,9	-	-
Somnolence	1,2	0,9	0,2	-
<b>Appareil digestif</b>				
Diarrhée	11,8	5,9	0,3	-
Nausée	8,5	4,8	-	-
Douleurs abdominales	7,2	7,1	0,3	-
Vomissements	6,3	4,3	0,1	-
Mélena	1,4	1,1	-	-
Périodontie	1,3	0,7	-	-
<b>Hématologie</b>				
Thrombocytopénie	2,0	0,5	0,1	-
Diminution de la prothrombine	1,3	1,1	-	-
Purpura	1,3	0,2	-	-
<b>Métabolisme</b>				
Hyperglycémie	12,2	7,8	0,1	-
Gain de poids	9,7	6,9	0,1	0,5
Goutte	6,3	6,2	-	-
Augmentation azote uréique (urée)	6,0	4,6	0,3	0,2
Augmentation azote non protéique	5,8	4,6	0,3	0,2
Hypocholestérolémie	4,1	2,5	-	-
Déshydratation	2,1	1,6	-	-
Hypervolémie	2,0	0,9	-	-
Hyperuricémie	1,8	1,6	-	-
Hypoglycémie	1,6	1,4	0,1	-
Augmentation SGPT	1,4	0,9	-	-
Hyponatrémie	1,3	1,1	-	-
Augmentation phosphatase alcaline	1,2	1,1	-	-
Augmentation SGOT	1,2	0,9	-	-
Glycosurie	1,2	0,7	-	-
<b>Appareil locomoteur</b>				
Maux de dos	6,9	6,6	-	-
Arthralgies	6,4	4,8	0,1	0,2
Myalgie	3,4	2,7	-	-
<b>Mécanismes de résistance</b>				
Infection des voies respiratoires supérieures	18,3	17,6	-	-
Infection	2,2	0,9	-	-

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 765) % incidence	Placebo (n = 437) % incidence	Carvédilol (n = 765) % retrait	Placebo (n = 437) % retrait
<b>Appareil reproducteur mâle</b>				
Impuissance	1,7	0,9	-	-
<b>Appareil respiratoire</b>				
Sinusite	5,4	4,3	-	-
Bronchite	5,4	3,4	0,2	-
Pharyngite	3,1	2,7	-	-
<b>Reins et voies urinaires</b>				
Infection urinaire	3,1	2,7	-	-
Hématurie	2,9	2,1	-	-
Bilan rénal anormal	1,7	1,4	0,3	-
Albuminurie	1,6	1,1	-	-
Insuffisance rénale aiguë	1,2	0,5	0,3	-
<b>Vision</b>				
Vision anormale	5,0	1,8	0,1	-

En plus des événements retrouvés au tableau 1, les événements suivants se sont produits chez plus de 1 % des patients sous carvédilol mais leur fréquence était soit égale soit supérieure sous placebo : asthénie, insuffisance cardiaque, flatulence, anorexie, dyspepsie, palpitations, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, extrasystoles, hyperbilirubinémie, hyperkaliémie, arthrite, angine de poitrine, insomnie, dépression, amnésie, anémie, infection virale, dyspnée, toux, troubles respiratoires, pneumonie, rhinite, éruption cutanée, prurit et crampes dans les jambes.

Les réactions indésirables en relation avec des paramètres de laboratoires rapportées chez plus de 1 % des patients sont résumées au tableau 1. Les réactions indésirables en relation avec des paramètres de laboratoires rapportées chez  $\leq 1$  % des patients mais plus de 0,01 % des patients comprenaient : augmentation du taux des enzymes hépatiques (motif d'interruption du traitement chez 0,4 % des patients en insuffisance cardiaque congestive; voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS-Atteinte hépatique), hypokaliémie, hypertriglycémie, anémie, leucopénie.

### **Insuffisance cardiaque grave - Essai clinique contrôlé**

Au cours d'un essai clinique sur l'insuffisance cardiaque grave comparant le carvédilol à dose quotidienne de 50 mg (n = 1 156) au placebo (n = 1 133), on a interrompu le traitement chez 9,4 % des patients sous carvédilol en raison de réactions indésirables, par comparaison avec 11,2 % des patients sous placebo.

Le tableau 2 montre les réactions indésirables rapportées chez les patients en insuffisance cardiaque grave enrôlés dans l'essai clinique contrôlé par placebo. Il montre les réactions indésirables s'étant produites plus fréquemment sous carvédilol que sous placebo et dont la fréquence dépassait 1 %, sans égard à la cause.

**Tableau 2**

**Réactions indésirables en (% d'incidence et% de retrait) s'étant produites plus fréquemment sous carvedilol que sous placebo, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (Incidence >1 %, sans égard à la cause)**

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 1 156) % incidence	Placebo (n=1133) % incidence	Carvédilol (n=1156) % retrait	Placebo (n = 1 133) % retrait
<b>Organisme entier</b>				
Asthénie	10,9	9,4	0,4	0,7
Infection	2,5	2,4	-	-
Maux de dos	2,9	1,4	-	-
<b>Appareil cardiovasculaire</b>				
Hypotension	13,9	8,2	0,6	0,4
Bradycardie	10,3	2,7	0,6	-
Syncope	7,6	5,0	0,4	0,4
Angine de poitrine	5,5	4,1	0,1	0,1
Hypertension	2,6	2,2	-	0,1
Hypotension posturale	1,8	1,0	0,1	0,1
Bradycardie sinusale	1,7	0,4	-	-
Palpitations	1,6	1,5	-	0,1
<b>Appareil digestif</b>				
Diarrhée	4,8	3,1	0,3	-
Nausée	3,8	3,3	-	0,1
Troubles digestifs	1,6	1,1	0,1	0,1
<b>Hématologie</b>				
Anémie	2,4	2,0	-	-
<b>Métabolisme et nutrition</b>				
Gain de poids	11,7	10,7	0,1	0,1
Œdème périphérique	7,0	6,4	0,2	0,1
Œdème généralisé	6,0	4,9	0,2	0,2
Hyperglycémie	4,5	3,3	0,0	0,1
Goutte	3,5	2,7	-	-
Hyperkaliémie	3,3	1,9	0,2	0,1
Augmentation créatinine	2,9	1,4	-	0,1
Diabète	2,0	1,7	-	-
Perte de poids	1,4	1,1	-	-
Augmentation GGT	1,3	1,1	-	-
<b>Système nerveux</b>				
Étourdissements	24,1	16,8	1,3	0,6
Céphalées	4,8	3,0	-	0,1
Paresthésies	1,7	1,4	-	-
<b>Appareil respiratoire</b>				
Infection des voies respiratoires supérieures	13,6	12,6	0,1	-
Dyspnée	11,2	4,5	0,1	-
Bronchite	5,2	4,2	0,1	0,2
Augmentation toux	4,5	3,2	0,1	-
Troubles pulmonaires	4,0	1,1	-	-
Sinusite				

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 1 156) % incidence	Placebo (n=1133) % incidence	Carvédilol (n=1156) % retrait	Placebo (n = 1 133) % retrait
	1,6			
<b>Organes des sens</b> Vision brouillée	2,8	2,2	0,2	0,1
<b>Appareil urogénital</b> Insuffisance rénale	1,6	1,3	0,1	-

En plus des événements retrouvés au tableau 2, par comparaison avec le placebo, les patients sous carvédilol présentaient moins souvent les événements indésirables suivants, liés à l'appareil cardiovasculaire et présents chez au moins 2 % des patients : mort subite, fibrillation auriculaire, douleurs thoraciques, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque, maladie vasculaire périphérique, angine instable et tachycardie ventriculaire. Les autres événements indésirables présents chez plus de 2 % des patients mais moins fréquemment sous carvédilol comprenaient : douleurs abdominales, douleurs dans les extrémités, hypokaliémie, œdème pulmonaire, pneumonie, bilan rénal anormal et infection urinaire.

#### **Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (<1 %)**

##### **Hypertension et insuffisance cardiaque - Essais cliniques ouverts et contrôlés**

Les événements indésirables suivants ont été rapportés comme possiblement ou probablement liés au médicament dans des essais mondiaux ouverts ou contrôlés portant sur le carvédilol chez des patients atteints d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque congestive; leur fréquence se situait entre 0,1 % et 1 %.

**Appareil cardiovasculaire :** Ischémie périphérique, tachycardie.

**Système nerveux central et périphérique :** Hypocinésie.

**General :** Douleur thoracique rétrosternale, œdème.

**Psychiatrie :** Trouble du sommeil, dépression aggravée, concentration diminuée, pensée anormale, rêves morbides, labilité émotionnelle.

**Appareil respiratoire :** Asthme.

**Appareil reproducteur masculin :** Diminution de la libido.

**Peau et phanères :** Prurit, éruption érythémateuse, éruption maculopapulaire, éruption psoriasiforme, photosensibilité.

**Organes des sens :** Acouphènes.

**Appareil urinaire :** Miction fréquente.

**Système nerveux autonome :** Sécheresse de la bouche, augmentation de la transpiration.

**Métabolisme et nutrition :** Diabète.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés comme possiblement ou probablement reliés au médicament dans des essais mondiaux ouverts ou contrôlés portant sur le carvédilol chez des patients hypertendus ou souffrant d'insuffisance cardiaque congestive; leur fréquence était inférieure ou égale à 1 %, mais ils sont potentiellement importants : bloc AV complet, bloc de branche, ischémie myocardique, maladie cérébrovasculaire, convulsions, migraine, névralgie, parésie, réaction anaphylactoïde, alopécie, érythrodermie, amnésie, hémorragie digestive, bronchospasme, œdème pulmonaire, baisse d'audition, alcalose respiratoire, diminution des HDL, pancytopénie et lymphocytes atypiques.

### **Expérience post-commercialisation**

On a signalé de rares cas d'anémie aplasique et des graves réactions cutanées (syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique et l'érythème polymorphe), mais uniquement lorsque le carvédilol était administré en concomitance avec d'autres médicaments également associés avec l'événement. Incontinence urinaire à l'effort chez les femmes (qui s'est résorbé après l'arrêt du médicament) et une pneumonite interstitielle ont été rarement signalés.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

**Inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450 :** Le carvédilol subissant une importante biotransformation par oxydation, on doit user de prudence chez les patients qui prennent des inhibiteurs ou des inducteurs des cytochromes P450, lesquels pourraient modifier le taux plasmatique du médicament. Un traitement établi à la *rifampicine* (600 mg/jour durant 12 jours) diminuait l'ASC et la  $C_{max}$  du carvédilol d'environ 70 % après une dose orale unique du médicament. L'administration concomitante de carvédilol et de *cimétidine* (1 000 mg/jour) résultait en une diminution de 30 % de l'ASC moyenne du carvédilol. Malgré la réduction de clairance orale, le pic plasmatique de carvédilol était inchangé, apparemment à cause d'une diminution de la vitesse d'absorption.

Les interactions entre le carvédilol et les puissants inhibiteurs du CYP2D6 (comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine, et la propafénone) n'ont fait l'objet d'aucune étude, mais on pourrait s'attendre à ce que ces médicaments augmentent les concentrations sanguines de l'énantiomère R(+) du carvédilol. L'analyse rétrospective des effets secondaires lors des essais cliniques a démontré que les métaboliseurs « lents » de la 2D6 présentaient une incidence plus élevée d'étourdissements lors des augmentations posologiques, présumément en raison des effets vasodilatateurs des concentrations plus élevées de l'énantiomère alpha bloquant R(+) (*voir* MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et situations particulières – Polymorphisme génétique).



## **Interactions médicaments-médicaments**

**Agents antihypertenseurs :** Lorsque administré conjointement avec d'autres médicaments ayant des effets antihypertenseurs ou qui comptent l'hypotension parmi leur profil de réactions indésirables possibles, le carvédilol peut avoir des effets additifs causant une baisse excessive de la pression artérielle.

**Médicaments provoquant une déplétion en catécholamines :** Les patients prenant à la fois un bêtabloquant et un médicament provoquant une déplétion en catécholamines (p. ex. : *réserpine*, *inhibiteurs de la monoamine oxydase*) pourraient présenter une hypotension et/ou une bradycardie et doivent donc être surveillés de près.

**Antiarythmiques et inhibiteurs calciques :** Des cas isolés de troubles de la conduction (compromettant rarement l'équilibre hémodynamique) ont été observés lorsque le carvédilol était administré conjointement avec des antiarythmiques ou des inhibiteurs calciques, tels que le *diltiazem* et le *vérapamil*, pouvant ralentir la conduction cardiaque. Tout comme avec les autres bêtabloquants, si le carvédilol doit être administré par voie orale avec un antiarythmique ralentissant la conduction ou avec un inhibiteur calcique du type du *vérapamil* et du *diltiazem*, on recommande une surveillance de l'ECG et de la pression artérielle.

**Digoxine :** Après administration concomitants de carvédilol et de *digoxine*, le pic de concentration de la *digoxine* augmentait d'environ 30 % et le creux plasmatique à l'équilibre de la *digoxine* augmentait d'environ 15 %. La *digoxine* et le carvédilol ralentissent tous deux la conduction AV. Par conséquent, il faut augmenter la surveillance du taux sérique de la *digoxine* lors du début, de l'ajustement ou de l'interruption d'un traitement avec le carvédilol.

**Clonidine :** L'administration concomitante de *clonidine* et de bêtabloquants peut potentialiser leurs effets hypotenseurs et bradycardisants. Si l'on met fin à un traitement associant un bêtabloquant et la *clonidine*, le bêtabloquant doit être interrompu en premier. La clonidine pourra être interrompue graduellement plusieurs jours plus tard.

**Cyclosporine :** De modestes augmentations du creux plasmatique moyen de la cyclosporine ont été observées après instauration d'un traitement au carvédilol chez 21 patients ayant reçu une greffe de rein qui présentaient un rejet vasculaire différé. Chez environ 30 % des patients, il a fallu réduire la dose de cyclosporine afin de maintenir la concentration sérique de ce médicament dans la zone thérapeutique, alors que les autres patients n'ont nécessité aucun ajustement. En moyenne, la réduction de la dose de cyclosporine était de 20 % chez les patients visés. On recommande, à cause de l'importance de la variation individuelle dans l'ajustement nécessaire de la dose après ajout de carvédilol, de surveiller de près la concentration de cyclosporine afin d'ajuster la dose en conséquence.

**Fingolimod :** L'usage concomitant de la fingolimod avec les bêtabloquants peut causer potentiellement des effets bradycardiques et ainsi n'est pas recommandé. Si cette coadministration est absolument nécessaire; la surveillance doit être prise en compte depuis le traitement initial, p. ex. une surveillance durant la nuit est recommandée.

**Nitroglycérine :** L'administration concomitante de carvedilol et de *nitroglycérine* n'a pas été étudiée. Le carvedilol, à cause de son activité bêtabloquante, pourrait atténuer la tachycardie réflexe produite par la nitroglycérine. Lorsque le carvedilol est utilisé avec la nitroglycérine chez des patients angineux, il peut apparaître une réduction plus importante de la pression artérielle.

**Insuline et hypoglycémiantes oraux :** Les bêtabloquants peuvent augmenter les effets hypoglycémiantes de l'insuline et des hypoglycémiantes oraux. Par conséquent, on recommande une surveillance régulière de la glycémie chez les patients prenant de l'insuline ou des hypoglycémiantes oraux.

**Antidépresseurs tricycliques :** Les effets de l'administration concomitante de carvedilol et d'antidépresseurs tricycliques n'ont pas été étudiés. Comme on a observé, avec d'autres médicaments de cette classe, une incidence accrue de tremblement lors d'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques, on ne peut exclure la possibilité d'une interaction médicamenteuse.

**Warfarine:** Le carvedilol (12,5 mg 2 f.p.j. durant 7 jours) n'avait aucun effet sur l'augmentation du temps de prothrombine induite par la warfarine, à l'équilibre, et n'affectait pas la pharmacocinétique des deux énantiomères de la warfarine, après administration concomitante de warfarine chez des volontaires sains.

### **Interactions médicament-aliment**

**Jus de pamplemousse :** Après administration simultanée d'une dose unique de 25 mg de carvedilol et de 300 ml de jus de pamplemousse (inhibiteur du CYP3A4 et du CYP1A2), l'ASC du carvedilol augmentait d'environ 16 %, par rapport à sa valeur lorsque le carvedilol était administré avec 300 ml d'eau.

### **Interactions médicament-herbe**

Les interactions avec les herbes n'ont pas été établies.

### **Interactions du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**La posologie doit être individualisée et les patients surveillés de près au départ et durant l'augmentation de la dose, par un médecin avant de l'expérience dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.**

**Tous les patients chez qui on envisage un traitement avec RAN-CARVEDILOL doivent être cliniquement stables cliniquement depuis 4 semaines avant le début du traitement avec**

## **RAN-CARVEDILOL.**

**Avant de commencer un traitement avec RAN-CARVEDILOL, les patients devraient être sous doses stables de diurétiques et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, avec ou sans digitale. Dans les essais cliniques, tous les patients prouvés d'avoir bénéficié recevaient ces médicaments, sauf en cas d'intolérance aux IECA.**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La posologie de départ recommandée pour le RAN-CARVEDILOL est de 3,125 mg 2 f.p.j. durant 2 semaines. Si cette dose est bien tolérée, la posologie peut être augmentée par paliers successifs aux 2 semaines, à 6,25, 12,5 et 25 mg 2 f.p.j. La dose d'entretien est la plus forte dose tolérée par le patient. La dose maximale recommandée est de 25 mg 2 f.p.j. La dose de RAN-CARVEDILOL ne peut être augmentée avant la stabilisation de tous les symptômes d'aggravation d'insuffisance cardiaque ou de vasodilatation.

Il faut aviser les patients que le début du traitement et, à un degré moindre, l'augmentation de la dose, peuvent être associés à des symptômes transitoires d'étourdissements ou de tête légère, et rarement de syncope, dans les 2 heures suivant la prise du médicament. Durant cette période, ils devraient éviter de conduire et d'accomplir des tâches dangereuses, au cours desquelles ces symptômes pourraient résulter en blessures. De plus, RAN-CARVEDILOL devrait être pris avec des aliments afin d'en ralentir la vitesse d'absorption et de réduire ainsi l'incidence d'effets orthostatiques, particulièrement dans la phase d'augmentation de la dose. Les symptômes d'hypotension nécessitent rarement un traitement, mais il peut être utile de séparer la prise du RAN-CARVEDILOL de celle de l'IECA ou de réduire temporairement la dose de l'IECA.

Les risques et avantages du carvedilol dans l'insuffisance cardiaque stable chez les patients dont la fréquence cardiaque est inférieure à 68 battements/minute doivent être évalués soigneusement avant d'instaurer un traitement au RAN-CARVEDILOL puisque le médicament n'a pas été étudié chez de tels patients (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Avant chaque augmentation de dose, il faut revoir le patient pour dépister d'éventuels symptômes d'aggravation d'insuffisance cardiaque, de vasodilatation (étourdissements, tête légère, hypotension symptomatique) ou de bradycardie, afin de vérifier sa tolérance au RAN-CARVEDILOL. L'aggravation temporaire de l'insuffisance cardiaque peut être traitée en augmentant la dose de diurétique, en diminuant la dose de RAN-CARVEDILOL ou, si nécessaire, en interrompant le traitement par RAN-CARVEDILOL. Les symptômes de vasodilatation tels qu'étourdissements, tête légère ou baisse de pression artérielle peuvent répondre à une diminution de la dose de diurétiques. Si ces changements ne soulagent pas les symptômes, la dose de RAN-CARVEDILOL doit être diminuée. Si l'on diminue la dose de RAN-CARVEDILOL, il ne faut pas l'augmenter à nouveau avant deux semaines de stabilisation de l'insuffisance cardiaque. Les difficultés initiales d'ajustement de la dose n'empêchent pas de nouvelles tentatives d'instaurer un traitement ou d'augmenter la dose de RAN-CARVEDILOL; il faut toutefois user de prudence dans de telles circonstances. En cas de bradycardie chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (fréquence cardiaque inférieure à 55 battements/minute), il faut réduire la dose de RAN-CARVEDILOL, voire même mettre fin au traitement.

## **Gériatrie**

La fréquence et le type de réactions indésirables chez les patients  $\geq 65$  ans et chez les plus jeunes sont similaires. Toutefois, la concentration sérique de carvédilol est plus élevée en gériatrie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Par conséquent, après une posologie de départ de RAN-CARVEDILOL identique quel que soit l'âge, on recommande d'user de prudence en augmentant les doses en gériatrie. La dose quotidienne finale atteinte à la fin de la période d'augmentation de la dose pourra être plus basse que chez les patients plus jeunes.

## **Atteinte hépatique**

RAN-CARVEDILOL est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique cliniquement manifeste (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Chez les patients à l'atteinte hépatique plus légère, il existe un risque d'accentuation des manifestations de vasodilatation et d'effet bêtabloquant (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE-Pharmacocinétique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Par conséquent, après une posologie de départ de RAN-CARVEDILOL identique à celle des patients normaux, l'augmentation de la dose doit se faire avec prudence en cas d'atteinte hépatique. La dose quotidienne finale atteinte à la fin de la période d'augmentation de la dose pourra être plus basse que chez les autres patients.

## **Atteinte rénale**

On a rapporté des cas d'insuffisance rénale aigue réversible chez des patients sous carvédilol, surtout en cas d'atteinte rénale sous-jacente (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Par conséquent, après une posologie de départ de RAN-CARVEDILOL identique à celle des patients normaux, l'augmentation de la dose doit se faire avec prudence en cas d'atteinte rénale. Le bilan rénal (azote uréique, créatinine) doit être vérifié à une fréquence appropriée chez de tels patients. En cas de détérioration du bilan rénal, il pourra être nécessaire de réduire la dose de RAN-CARVEDILOL, voire même de mettre fin au traitement.

## **Arrêt du traitement**

La dose de RAN-CARVEDILOL doit être réduite graduellement sur environ deux semaines, si possible, et le patient doit être observé soigneusement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -Arrêt brutal du traitement*).

## **SURDOSAGE**

Des cas de surdose de carvédilol seul ou en association avec d'autres médicaments ont été rapportés. La quantité ingérée dépassait parfois 1 000 mg. Les signes cliniques rapportés comprenaient hypotension et bradycardie. Un traitement de soutien classique a été administré et les patients se sont remis.

En cas de surdose accidentelle ou intentionnelle de carvédilol, hypotension grave, bradycardie excessive, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique et arrêt cardiaque peuvent se produire, par suite des effets pharmacologiques du médicament. Détresse respiratoire, bronchospasme, vomissements, perturbation de l'état de conscience et convulsions généralisées peuvent également se produire.

Les patients ayant pris une surdose de carvédilol devraient être allongés, les jambes surélevées. Peu après l'ingestion, un lavage gastrique ou l'induction pharmacologique de vomissements peuvent permettre d'évacuer le médicament. Le carvédilol n'est pas dialysable. En plus de ces mesures générales, les signes vitaux du patient doivent être surveillés dans un contexte de soins intensifs, avec monitoring continu si nécessaire.

Les mesures additionnelles de soutien suivantes peuvent également être utiles :

En cas d'hypotension excessive, on peut administrer des vasopresseurs, de la norépinephrine ou de la noradrénaline, sous monitoring continu de l'appareil circulatoire. Digitale, diurétiques et, si nécessaire, dopamine ou dobutamine doivent être administrés en cas d'insuffisance cardiaque.

En cas de bradycardie excessive, il faut administrer de l'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,5 à 2 mg. De plus, on a démontré que l'administration de 1 à 10 mg de glucagon par voie intraveineuse en 30 secondes, suivie d'une perfusion de 2 à 2,5 mg/h, était efficace lorsqu'une surdose grave de bêtabloquant cause hypotension et/ou bradycardie. En cas de bradycardie réfractaire au traitement, un stimulateur cardiaque pourra être nécessaire.

En cas de bronchospasme, il faut administrer des beta<sub>2</sub>-agonistes (en aérosol ou par voie intraveineuse) ou de l'aminophylline par voie intraveineuse.

En cas de convulsions, on recommande l'injection lente de diazépam ou de clonazépam.

NOTE : En cas d'intoxication grave avec symptômes de choc, le traitement doit se poursuivre suffisamment longtemps pour tenir compte de la demi-vie d'élimination de 7-10 heures du carvédilol.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le carvédilol est un médicament agissant sur l'appareil cardiovasculaire, qui sert au traitement de l'insuffisance cardiaque congestive; il associe effets bêtabloquants et vasodilatateurs dans un même mélange racémique. Ses propriétés bêtabloquantes non sélectives proviennent de son énantiomère S(-), alors que ses propriétés de blocage des récepteurs alpha 1 adrénergiques se retrouvent, à puissance égale, dans l'énantiomère R(+) et l'énantiomère S(-). Le carvédilol ne possède pas d'activité sympathicomimétique intrinsèque. Son action sur les bêtarécepteurs est 10 fois plus puissante que son action sur les alpha<sub>1</sub>-récepteurs.

À court terme, le carvédilol réduit la résistance vasculaire périphérique par vasodilatation, ce qui produit une chute de la pression artérielle générale après administration d'une dose, avant tout par

antagonisme des alpha1-récepteurs. Son effet bêtabloquant prévient toute tachycardie réflexe, avec pour résultat final une fréquence cardiaque inchangée ou diminuée. Le carvedilol réduit la libération de rénine par son effet bêtabloquant.

Le mécanisme des effets bénéfiques du carvedilol dans l'insuffisance cardiaque congestive n'est pas établi.

### **Pharmacodynamique**

Au cours de deux études ayant comparé les effets hémodynamiques à court terme du carvedilol aux valeurs de départ chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, on a constaté une réduction significative de la pression artérielle générale, de la pression de l'artère pulmonaire, de la pression capillaire pulmonaire bloquée et de la fréquence cardiaque. Les effets initiaux sur le débit cardiaque, sur l'indice systolique et sur la résistance vasculaire générale étaient minimes et variables.

Au plan des effets hémodynamiques à long terme (12 à 14 semaines) le carvedilol réduisait significativement la pression artérielle générale, la pression dans l'artère pulmonaire, la pression dans l'oreillette droite, la résistance vasculaire générale et la fréquence cardiaque, lorsque l'index systolique était augmenté.

### **Pharmacocinétique**

**Tableau 3 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de carvedilol chez des volontaires jeunes en bonne santé ayant reçu une dose unique.**

C <sub>max</sub> * (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> * (hr)	ASC <sub>0-t</sub> * (ng.hr/mL)	La clairance plasmatique <sup>^</sup> (mL/min)	Volume de distribution à l'équilibre <sup>^</sup> (L)
60 - 75	7 - 10	220 - 330	497 - 718	115
* 25 mg dose orale <sup>^</sup> administration intraveineuse				

**Absorption :** Le carvedilol est rapidement absorbé après administration orale, son pic plasmatique étant atteint en une heure chez les sujets à jeun. Malgré une bonne absorption, sa biodisponibilité absolue n'est que de 25 % à 35 % par suite d'un effet de premier passage hépatique important.

La concentration plasmatique atteinte est proportionnelle à la dose orale administrée. Lorsque le carvedilol est administré avec de la nourriture, sa vitesse d'absorption est ralentie, comme l'illustre l'allongement du délai d'apparition du pic plasmatique (2,3 heures environ après la dose), mais sa biodisponibilité n'est pas affectée significativement.

**Distribution :** Le carvedilol se lie fortement aux protéines plasmatiques (à plus de 98 %), et surtout à l'albumine. La liaison aux protéines est indépendante de la concentration dans la zone thérapeutique. Le carvedilol, composé basique lipophile, présente un volume de distribution à l'équilibre de 115 litres environ.

**Métabolisme :** Après administration orale, la demi-vie terminale d'élimination apparente du

carvédilol va de 7 à 10 heures. La clairance plasmatique va de 500 à 700 mL/min. Le carvédilol subit une importante biotransformation, moins de 2 % de la dose étant excrétée inchangée dans l'urine. Le carvédilol est métabolisé principalement par glucuronidation et oxydation de son noyau aromatique, par les cytochromes P450 (principalement par les isozymes 2D6 et 2C9). Les métabolites du carvédilol sont excrétés surtout dans les selles via la bile.

**Excrétion :** L'élimination est surtout biliaire. La principale voie d'excrétion est constituée par les selles. Une petite quantité est éliminée par les reins sous forme de métabolites divers.

L'effet de premier passage hépatique sur le carvédilol est stéréosélectif : la concentration plasmatique de l'énantiomère R(+) est deux ou trois fois plus élevée que celle de l'énantiomère S(-) après administration orale chez des sujets sains. La demi-vie d'élimination terminale apparente de l'énantiomère R(+) va de 5 à 9 heures, tandis que celle de l'énantiomère S(-) va de 7 à 11 heures.

Il existe au moins 5 métabolites pharmacologiquement actifs du carvédilol : les dérivés desméthylé, 4'-hydroxyphénylé, 5'-hydroxyphénylé, 1-hydroxycarbazolylé et 8-hydroxycarbazolylé. Chacun de ces métabolites est doté de deux énantiomères. La capacité relative de chaque métabolite de bloquer les récepteurs alpha et bêta est variable. La concentration plasmatique de ces métabolites est de 10 à 50 fois plus faible que celle de la molécule mère. Par conséquent, même dans le cas des métabolites dont l'activité est égale ou supérieure à celle du carvédilol lui-même, leur concentration est si faible que leurs effets demeurent inférieurs ou au plus égaux à ceux de la molécule mère.

### **Populations et situations particulières**

**Gériatrie :** L'ASC des personnes âgées (65 - 75 ans) est en moyenne de 38 % plus élevée que celle des sujets jeunes (18-43 ans). De plus, chez les sujets âgés, la SSC de l'énantiomère S(-) est de 50 % supérieure, et celle de l'énantiomère R(+), de 23 % supérieure à celle des sujets jeunes. La  $C_{max}$  des énantiomères du carvédilol est moins affectée : elle diminue de 8 % à 17 % environ, chez les personnes âgées, et la valeur de  $T_{max}$  ne semble pas être touchée. Bien que la demi-vie d'élimination terminale du carvédilol ne semble pas varier avec l'âge, la chute initiale de concentration plasmatique semblait plus lente chez les personnes âgées que chez les jeunes, ce qui suggère une diminution progressive de la clairance générale du carvédilol avec l'âge (*voir* PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance hépatique :** Dans la cirrhose, la biodisponibilité absolue du carvédilol est 4 fois plus élevée que lorsque le foie est normal. Les médianes de la  $C_{max}$  et de l'ASC du carvédilol sont 4 à 7 fois plus élevées chez les patients atteints de maladies du foie après administration orale (*voir* CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Insuffisance rénale :** Bien que le carvédilol soit métabolisé principalement par le foie, on a rapporté une augmentation de la concentration plasmatique de carvédilol chez des patients présentant une atteinte rénale. À partir des données de l'ASC, on a observé une concentration plasmatique plus élevée de 40 % à 50 % environ chez des patients hypertendus avec atteinte rénale modérée à grave, par comparaison avec un groupe témoin de patients hypertendus à la

fonction rénale normale. Toutefois, l'étendue des valeurs de l'ASC était similaire dans les deux groupes. La  $C_{max}$  était moins affectée : elle était de 12 % à 26 % plus élevée chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale.

La pharmacocinétique du carvedilol n'est pas affectée par l'hémodialyse.

**Patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive :** La concentration plasmatique à l'équilibre des énantiomères du carvedilol augmente proportionnellement dans l'intervalle de doses de 6,25 à 50 mg 2 f.p.j. chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Comparés aux sujets sains, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe IV présentent une élévation de l'ASC moyenne et de la  $C_{max}$  des énantiomères du carvedilol de 50 % à 100 %. La demi-vie d'élimination terminale apparente du carvedilol est similaire à celle observée chez les sujets sains.

**Polymorphisme génétique :** La pharmacocinétique du carvedilol est affectée par un polymorphisme génétique. Les personnes déficientes en cytochrome P450 2D6 (qui métabolisent mal la débrisoquine) présentent des concentrations plasmatiques 2 ou 3 fois plus élevées de l'énantiomère R(+) que les autres. Au contraire, la concentration plasmatique de l'énantiomère S(-) n'est augmentée que de 20 % à 25 % chez les personnes déficientes en CYP2D6, ce qui montre que le métabolisme de cet énantiomère est moins affecté par le CYP2D6 que celui de l'énantiomère R(+). La pharmacocinétique des énantiomères du carvedilol ne semble pas être modifiée chez les personnes déficientes en CYP2C19 (qui métabolisent mal la 5-méphénitoïne).

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de RAN-CARVEDILOL devraient être conservés à température ambiante, entre 15° et 30 °C, dans des contenants hermétiquement fermés ou distribués dans des contenants hermétiques opaques. Protéger de l'humidité élevée.

Puisque les comprimés se décolorent lorsqu'exposés à la lumière, ils doivent être conservés dans un contenant opaque.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Comprimés :

**3,125 mg :** Les comprimés blancs, de formes ovales et pelliculés portent l'inscription « CV » d'un côté et rien de l'autre contiennent 3,125 mg de carvedilol et les ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) : Cellulose microcristalline, Citrate d'éthyle, Crospovidone, Dioxyde de silice colloïdal, Dioxyde de titane, Hydroxypropylméthylcellulose, Lactose, Polydextrose, Polyéthylène glycol, Povidone et Stéarate de magnésium.



- 6,25 mg :** Les comprimés blancs, de formes ovales et pelliculés portent l'inscription « CV » d'un côté et « 6.25 » de l'autre contiennent 6,25 mg de carvédilol et les ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) : Cellulose microcristalline, Citrate d'éthyle, Crospovidone, Dioxyde de silice colloïdal, Dioxyde de titanium, Hydroxypropylméthylcellulose, Lactose, Polydextrose, Polyéthylèneglycol, Povidone et Stéarate de magnésium.
- 12,5 mg :** Les comprimés blancs, de formes ovales et pelliculés portent l'inscription « CV » d'un côté et « 12.5 » de l'autre contiennent 12,5 mg de carvédilol et les ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) : Cellulose microcristalline, Citrate d'éthyle, Crospovidone, Dioxyde de silice colloïdal, Dioxyde de titanium, Hydroxypropylméthylcellulose, Lactose, Polydextrose, Polyéthylèneglycol, Povidone et Stéarate de magnésium.
- 25 mg :** Les comprimés blancs, de formes ovales et pelliculés portent l'inscription « CV » d'un côté et « 25 » de l'autre contiennent 25 mg de carvédilol et les ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) : Cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polydextrose, polyéthylèneglycol, povidone et stéarate de magnésium.

### **Emballages**

RAN-CARVEDILOL est disponible en flacons PEHD de 100 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

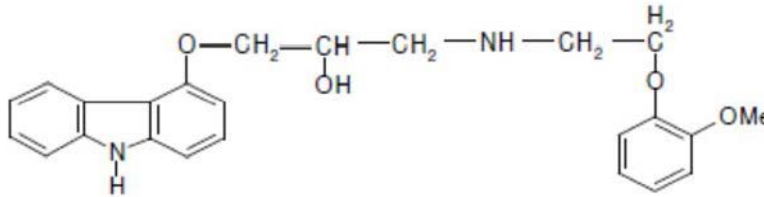
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Carvédilol

Nom chimique : 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-(2-[2-(methoxyphenoxy) éthyl] amino)-2- propanol

Formule moléculaire :  $C_{24}H_{26}N_2O_4$

Structure moléculaire :



Masse moléculaire : 406,49

g/mol Propriétés physico-chimiques :

Description : Poudre blanche à blanc cassé, Molécule racémique

Point de fusion : 113 – 117 °C

Solubilité : Insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et le chloroforme (1 g dans 30 mL)

pKa : 7,9 à 25 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

### TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

[Administration orale unique de 12,5 mg (1 comprimé) à l'état de jeûne]  
Comprimés RAN-CARVEDILOL à 12, 5 mg (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.) vs. Comprimés COREG<sup>MD</sup> à 12, 5 mg (SmithKline Beecham, Ontario, Canada, Lot# F404 9V41)

#### Données mesurées

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)		Rapport des moyennes géométriques
	Test A	Référence B	
ASCT (ng.h/mL)	133,39 156,32 (73,29)	125,88 151,91 (78,49)	106
ASC <sub>∞</sub> (ng.h/mL)	140,83 164,03 (70,72)	134,80 160,47 (75,53)	104
C <sub>max</sub> (ng/mL)	38,72 42,66 (47,41)	38,61 45,11 (54,11)	100
T <sub>max</sub> (h)	1,03 (97,72)	0,81 (45,62)	---
T <sub>1/2el</sub> (h)	6,91 (62,90)	6,85 (52,48)	---

Pour T<sub>max</sub> et T<sub>1/2el</sub>, la moyenne arithmétique seulement est présentée.

#### ANALYSE STATISTIQUE

PARAMÈTRE	PUISSANCE CORRIGÉE		DONNÉES MESURÉES	
	Rapport (%)*	90% IC	Rapport (%)*	90% IC
ASC <sub>T</sub> (T/R) **	106	97 à 115	106	97 à 116
ASC <sub>∞</sub> (T/R)	104	96 à 113	104	96 à 114
C <sub>max</sub> (T/R)	100	86 à 117	100	86 à 117

\* Basé sur la moyenne géométrique

\*\* Test A/Référence B

## TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

[Administration orale unique de 12,5 mg (1 comprimé) à l'état de jeûne]  
Comprimés RAN-CARVEDILOL à 12, 5 mg (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.) vs.  
Comprimés COREG<sup>MD</sup> à 12, 5 mg (SmithKline Beecham, Ontario, Canada, Lot# F404 9V41)

### Données corrigées quant à la puissance

Paramètre	Moyenne géométrique		Rapport
	Moyenne arithmétique (CV%)		
	Test A	Référence B	
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	135,58 158,88 (73,29)	128,35 154,89 (78,49)	106
ASC <sub>∞</sub> (ng.h/mL)	143,15 166,72 (70,72)	137,45 163,62 (75,53)	104
C <sub>max</sub> (ng/mL)	39,36 43,36 (47,41)	39,37 46,00 (54,11)	100
T <sub>max</sub> (h)	1,03 (97,72)	0,81 (45,62)	---
T <sub>1/2el</sub> (h)	6,91(62,90)	6,85 (52,48)	---

Pour T<sub>max</sub> et T<sub>1/2el</sub>, la moyenne arithmétique seulement est présentée.

### ANALYSES STATISTIQUES

PARAMÈTRE	PUISSANCE CORRIGÉE		DONNÉES MESURÉES	
	Rapport (%)*	90% IC	Rapport (%)*	90% IC
ASC <sub>T</sub> (T/R) **	106	97 à 115	106	97 à 116
ASC <sub>∞</sub> (T/R)	104	96 à 113	104	96 à 114
C <sub>max</sub> (T/R)	100	86 à 117	100	86 à 117

\* Basé sur la moyenne géométrique

\*\* Test A/Référence B

Au cours d'un programme multicentrique réalisé aux États-Unis, 1 197 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique stable (classes II à IV de la NYHA), ont reçu une faible dose de carvédilol (3,125 ou 6,25 mg, 2 f.p.j.) durant 2 à 4 semaines, afin de déterminer la tolérabilité du produit. De ces patients, 1 094 ont été repartis aléatoirement, à double insu, à recevoir du carvédilol (n = 696) ou un placebo (n = 398), puis distribués par strates dans quatre études en fonction de leur tolérance de départ à l'exercice, avec pour objectif prédéfini d'évaluer la mortalité totale. La durée moyenne du traitement au carvédilol était de 6,5 mois dans ce programme. Les patients inscrits étaient atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique causée par une cardiomyopathie ischémique ou non, et leur fraction d'éjection était 35 %. Tous les patients recevaient un traitement classique, c'est-à-dire des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), avec ou sans digoxine.

L'analyse en intention de traiter a révélé une mortalité totale, dans ce programme, de 3,2 % dans le groupe carvédilol et de 7,8 % dans le groupe témoin. On observait donc une réduction relative du risque de 65 % (intervalle de confiance à 95 % : 39-80 %, p = 0,001). Le traitement au carvédilol était associé à une réduction significative du risque relatif de mort par progression de l'insuffisance cardiaque (81 %, p = 0,001) et du risque relatif de mort subite (56 %, p = 0,033). L'incidence des hospitalisations pour raisons cardiovasculaires était de 13 % dans le groupe carvédilol et de 21 % dans le groupe témoin, ce qui donne une réduction relative du risque de 36 % (intervalle de confiance à 95 % : 14 %-53 %, p = 0,004).

Au cours d'une vaste étude multicentrique sur le carvédilol, réalisée en Australie et en Nouvelle-Zélande, 443 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique stable de classe I à III de la NYHA ont reçu une petite dose de carvédilol (3,125 mg ou 6,5 mg, 2 f.p.j.) durant 2-4 semaines afin de déterminer sa tolérabilité. De ces patients, 415 ont été affectés aléatoirement, à double insu, à recevoir du carvédilol (n = 207) ou un placebo (n = 208). La durée moyenne du traitement au carvédilol était de 16,1 mois dans cette étude. Les patients inscrits étaient atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique causée par une cardiomyopathie ischémique et leur fraction d'éjection était  $\leq 45$  %. Tous les patients recevaient un traitement classique, c'est-à-dire des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), avec ou sans digoxine.

L'analyse en intention de traiter a révélé une mortalité totale, dans l'étude réalisée en Australie et en Nouvelle-Zélande, de 10,1 % dans le groupe carvédilol et de 13,9% dans le groupe témoin. On observait donc une réduction relative non significative du risque, de 29% (intervalle de confiance à 95 % : -24 % à 59 %, p = 0,231). L'incidence des hospitalisations pour raisons cardiovasculaires était de 31 % dans le groupe carvédilol et de 40% dans le groupe témoin, ce qui donne une réduction relative du risque de 28 % (intervalle de confiance à 95 % : 1 % - 48 %, p = 0,044). L'évaluation du bien-être des patients, tel qu'évalué soit par la classe de la NYHA ou par l'échelle *Specific Activity Scale*, de même que la tolérance à l'exercice, ne différaient pas entre le groupe carvédilol et le groupe témoin.

Au cours de l'étude COPERNICUS, 2 289 patients atteints d'insuffisance cardiaque grave ont été affectés aléatoirement à recevoir un placebo ou du carvédilol jusqu'à 29 mois durant. Les patients présentaient des symptômes au repos ou à l'activité minimale, et leur fraction d'éjection ventriculaire était  $< 25$  % (moyenne de 20 %), malgré un traitement comportant des diurétiques

(99 %), un IECA (89 %) et de la digitale (66 % à travers le monde, 85 % au Canada) depuis plus de 2 mois. Les patients dont l'insuffisance cardiaque ne résultait pas de dysfonction ventriculaire gauche étaient exclus de l'étude, de même que les patients suivants: patients ayant subi une greffe cardiaque ou une cardioplastie, angine instable, infarctus du myocarde, arythmies causant une instabilité cardiaque ou traitement depuis moins d'un mois par un antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques (sauf pour prostatisme), un inhibiteur calcique ou un antiarythmique de classe I. L'étude était suivie par un comité de surveillance de la sécurité des données, qui a décrété un arrêt précoce de l'étude après qu'un bilan à mi-parcours à 10,4 mois ait observé une réduction de la mortalité totale (paramètre principal), de 19,7 % par année-patient sous placebo à 12,8 % par année-patient sous carvedilol (réduction relative du risque de 35 %; risque relatif 0,65, IC 95 % 0,52-0,81; p = 0,0014 ajusté pour la mi-parcours). Les résultats se résument comme suit :

**Tableau**  
**4 Résultats du**  
**COPERNICUS**

<b>Paramètre</b>	<b>Placebo N = 1133</b>	<b>Carvédilol N = 1156</b>	<b>Risque relatif (IC 95%)</b>	<b>% Réduction</b>	<b>Valeur nominale de p</b>
Mortalité	190	130	0,65 (0,52-0,81)	35	0,00013
Mortalité + toute hospitalisation	507	425	0,76 (0,67-0,87)	24	0,00004
Mortalité + hospitalisation cv	395	314	0,73 (0,63-0,84)	27	0,00002
Mortalité + hospitalisation pour insuffisance cardiaque	357	271	0,69 (0,59-0,81)	31	0,00004

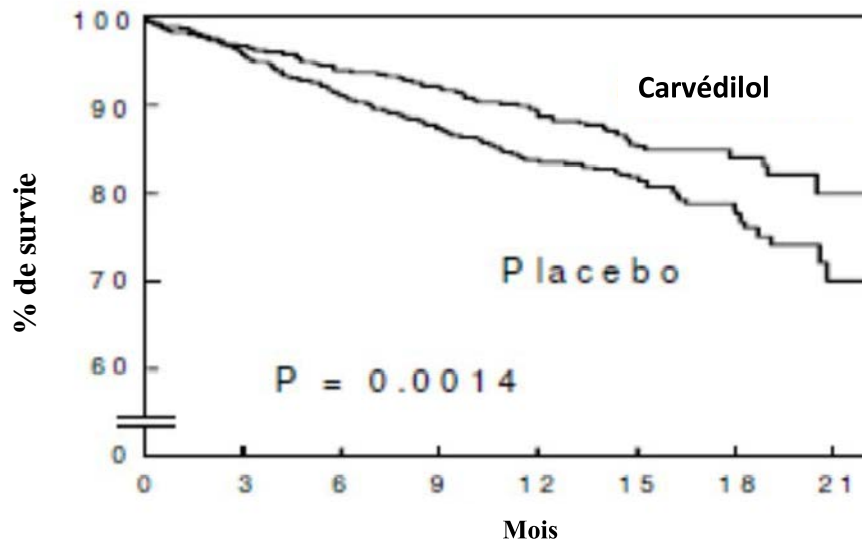


Figure 1 : Analyse de survie pour le COPERNICUS (intention de traiter)

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'activité bêtabloquante du carvédilol a été démontrée dans des études chez l'animal et chez l'humain, où l'on a constaté qu'il diminue 1) la tachycardie induite par l'exercice et/ou l'isoprotérénol 2) la tachycardie orthostatique réflexe. L'effet bêtabloquant apparaît dans l'heure suivant l'administration d'une dose orale (à jeun). Le carvédilol n'est pas cardiosélectif et ne possède aucune activité sympathicomimétique intrinsèque; il possède une certaine activité de stabilisation de la membrane.

L'activité de blocage des récepteurs alpha1-adrénergiques du carvédilol a été démontrée dans des études chez l'animal et chez l'humain, où l'on a constaté 1) qu'il atténue les effets vasopresseurs de la phényléphrine mais non ceux de l'angiotensine II 2) qu'il cause une vasodilatation 3) qu'il réduit la résistance vasculaire périphérique. Ces effets apparaissent dans les 30 minutes suivant l'administration d'une dose orale (à jeun).

Au cours d'études *in vivo* chez l'animal et d'étude *in vitro* sur tissus humains, on a démontré que le carvédilol avait une activité antioxydante. Certains de ses métabolites sont dix fois plus puissants à cet égard, mais leur concentration sérique est dix fois moindre que celle du carvédilol. La portion carbazole de la molécule est responsable de cette activité antioxydante, de puissance égale chez les deux énantiomères; les activités bêtabloquante et vasodilatatrice résident sur d'autres parties de la molécule et les deux énantiomères du carvédilol ont la même puissance antioxydante. La portée clinique de cet effet antioxydant n'a pas été établie.

## TOXICOLOGIE

**DL<sub>50</sub> en mg/kg après 14 jours d'observation (n = 10 pour tous les groupes) :**

<u>Espèce</u>	<u>Sexe</u>	<u>Dose orale</u>	<u>Dose i.p. (intervalle)</u>	<u>Dose IV (intervalle)</u>
Souris	F	> 8000	363 (273-445)	36 (31-40)
Souris	M	> 8000	568 (419-787)	27 (21-33)
Rat	F	> 8000	769 (697-837)	25 (24-26)
Rat	M	> 8000	1 244 (1 004-1 430)	27 (26-28)

La mort survenait presque toujours un ou deux jours après la dose. Aucun signe clinique général n'a été observé chez les animaux traités par la bouche. Les animaux traités par voie intraveineuse montraient apathie transitoire et ptose palpébrale, mais non ceux traités par voie intrapéritonéale.

### **Toxicité à long terme**

On a administré du carvédilol pendant 12 mois à des groupes de 5 chiens/sexe/groupe à dose quotidienne de 0, 10, 30, 100 et 300 mg/kg par voie orale en deux doses. On a également administré du carvédilol dans la nourriture pendant 12 mois à des groupes de 30 rats/sexe/groupe à dose quotidienne de 30, 100 ou 300 mg/kg et, dans une autre étude, durant 18 mois à des groupes de 30 rats/sexe/groupe à dose quotidienne de 10, 31, 89 ou 261 mg/kg. Après administration orale, aucun effet toxique n'a été constaté à 10 mg/kg chez le chien et à 30 mg/kg chez le rat. Ces doses sans effet sont 14 et 42 fois plus élevées qu'une dose thérapeutique relativement élevée chez l'humain (dose quotidienne de référence: 50 mg pour un patient de 70 kg).

### **Études de tératogénèse**

Les études de tératogénèse ne montrent aucune évidence d'effet tératogène du carvédilol. Au cours d'une étude de fertilité, de fortes doses ont provoqué une réduction de la fertilité et une diminution de la capacité reproductrice générale de la génération F<sub>0</sub>, de même qu'un retard de développement physique dans la génération F<sub>1</sub>. Ces effets indésirables, considérés comme non spécifiques, sont attribués aux doses toxiques reçues par la génération F<sub>0</sub>.

### **Études de mutagénèse**

On n'a démontré aucun potentiel mutagène du carvédilol dans plusieurs systèmes de tests *in vitro* et *in vivo*.

### **Études de cancérogénèse**

Des études de cancérogénèse de deux ans ont été menées chez la souris et le rat. Au cours de l'étude chez la souris, des groupes de 50 souris/sexe/groupe ont reçu des doses quotidiennes de 20, 65 ou 200 mg/kg dans leur nourriture. Un groupe de 100 souris/sexe/groupe servait de témoin non traité. Dans l'étude chez le rat, des groupes de 50 rats/sexe/groupe ont reçu 0, 200, 400, 800 ou 1 600 ppm de carvédilol dans leur nourriture. Ces concentrations correspondaient à des doses quotidiennes de départ allant jusqu'à 21,7, 43, 86,7 et 169,5 mg/kg. La concentration du carvédilol dans les aliments restant la même au cours de l'étude et le poids des animaux augmentant, les doses quotidiennes finales avaient diminué jusqu'à 9,5, 18,8, 38,1 et 74,7 mg/kg.



Les examens histopathologiques provenant de ces études de cancérogénèse ont montré que le carvedilol ne possédait aucun potentiel tumorigène ni cancérogène.

## RÉFÉRENCES

1. de Mey C., Breithaupt K., Schloos J., Neugebauer G., Palm D., Belz G.G. Dose-effect and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships of the beta-1-adrenergic Receptor Blocking Properties of Various Doses of Carvedilol in Healthy Humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 55(3): 329-37.
2. Harder S., Merz P.G., Rietbrock N. Lack of Pharmacokinetic Interaction Between Carvedilol and Digitoxin, Phenprocoumon or Glibenclamide. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1993; 7(SUPPL 2): 447.
3. Nichols A.J., Gallai M., Ruffolo R.R. Jr. Studies on the Mechanism of Arterial Vasodilation Produced by the Novel Antihypertensive Agent, Carvedilol. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5/1: (25-38).
4. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1991;71: 3C-11C
5. Packer M., Bristow M., Cohen J., Colicci W., Fowler M.B., Gilbert E. and Shusterman N. The effect of Carvedilol on Survival and Hospitalization for Cardiovascular Complications in Patients with Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1349-1355.
6. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
7. Schocken D.D., Arrieta M.I., Leaverton P.E. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J. Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 301-306.
8. Sponer G., Bartsch W., Strein K. Pharmacological Profile of beta-adrenoceptor Blockers with Vasodilating Properties, Especially Carvedilol - Rationale for Clinical Use. *Clin Invest* 1992; 70(2): S20-S26.
9. van Zwieten P.A. Pharmacodynamic Profile of Carvedilol. *Cardiology* 1993; 82 (SUPPL3): 19-23.
10. Yue T.L., Cheng H.Y., Lysko P.G., et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharm Experimental Ther* 1992; 263: 92-98.
11. Étude comparative de biodisponibilité des comprimés RAN-CARVEDILOL à 12,5 mg. Données en dossier chez Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.
12. Monographie de produit: COREG<sup>MD</sup> (carvédilol) de GlaxoSmithKline inc. Date de préparation: 20 mars 2006. Numéro de contrôle: 103117.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET  
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

**Pr RAN™-CARVEDILOL**  
(Comprimé de carvédilol)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **RAN-CARVEDILOL** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **RAN-CARVEDILOL**.

**Pourquoi RAN-CARVEDILOL est-il utilisé?**

Le carvédilol s'utilise pour soigner une insuffisance cardiaque chez les adultes.

**Comment RAN-CARVEDILOL agit-il?**

Ce médicament agit en relâchant et élargissant vos vaisseaux sanguins. Cette action permet au cœur de pomper le sang plus facilement vers toutes les régions de votre corps. Cela aide à réduire la tension artérielle et l'effort exercé par le cœur.

**Quels sont les ingrédients de RAN-CARVEDILOL?**

Ingrédient médicinal : carvédilol

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, crospovidone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, hydroxypropylméthyl cellulose, lactose, polydextrose, polyoxyéthylène, polyvidone, et stéarate de magnésium.

**RAN-CARVEDILOL est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Comprimé pelliculé : 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg

**Ne prenez pas de RAN-CARVEDILOL si :**

- Il ne vous a pas été prescrit par votre médecin
- Vous êtes allergique au carvédilol ou à tout autre ingrédient cité dans la composition du RAN-CARVEDILOL
- Vous avez une très forte insuffisance cardiaque qui nécessite une hospitalisation pour recevoir un traitement
- Vous êtes asthmatique ou avez la respiration sifflante, une bronchite ou d'autres problèmes respiratoires
- Votre rythme cardiaque est anormal et vous n'avez pas de stimulateur cardiaque permanent
- Vous avez de graves problèmes cardiaques et votre cœur n'est pas capable de pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de votre corps
- Vous avez une tension artérielle très faible
- Vous avez un rythme cardiaque très faible
- Vous avez des problèmes valvulaires cardiaques (maladie valvulaire obstructive primaire)
- Vous avez une maladie grave du foie

- Vous avez des difficultés à prendre des décisions (ex. : vous êtes atteint de démence, vous êtes dépendant de l'alcool ou de drogues). N'utilisez pas RAN-CARVEDILOL à moins d'être pris en charge par une personne soignante adaptée.
- Vous avez l'une de ces rares maladies héréditaires :
  - intolérance au galactose
  - carence en lactase de Lapp
  - malabsorption du glucose-galactose
- Vous êtes âgé de 18 ans ou moins

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre RAN-CARVEDILOL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- Avez des antécédents de problèmes ou maladies cardiaques
- Avez ou avez eu des problèmes de rein ou de foie
- Avez une tension artérielle faible
- Êtes enceinte ou envisagez d'être enceinte
- Allaitiez
- Êtes diabétique. Vous pourriez remarquer moins facilement les symptômes d'hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang), et vous devriez contrôler plus attentivement le niveau de sucre dans votre sang
- Avez des problèmes à la thyroïde
- Avez le syndrome de Raynaud : RAN-CARVEDILOL peut accentuer les symptômes de froid et/ou spasmes dans vos mains ou vos pieds, ou les crampes dans vos jambes lorsque vous faites du sport
- Souffrez de psoriasis (plaques rouges et squameuses sur votre peau)
- Avez des problèmes de circulation sanguine au niveau des pieds et des jambes (maladie artérielle périphérique) : le RAN-CARVEDILOL peut aggraver vos symptômes
- Souffrez de phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale)
- Avez des allergies ou réactions allergiques
- Avez une intervention chirurgicale prévue au cours de laquelle vous serez anesthésié
- Portez des lentilles de contact. Le RAN-CARVEDILOL peut entraîner une sécheresse oculaire.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

**Grossesse :** RAN-CARVEDILOL n'est généralement pas recommandé pendant la grossesse. Votre docteur analysera les avantages de la prise de ce médicament chez vous versus les risques qu'elle représente chez votre futur bébé.

**Allaitement :** Le RAN-CARVEDILOL peut passer dans le lait maternel. Ne consommez pas de RAN-CARVEDILOL si vous allaitez.

**Conduite et utilisation de machines :** Attendez de connaître votre réponse au RAN-CARVEDILOL avant d'effectuer des tâches nécessitant une attention particulière.

Ne consommez **pas** d'alcool lorsque vous prenez RAN-CARVEDILOL.

Faites contrôler régulièrement votre vue lorsque vous prenez RAN-CARVEDILOL.

Parlez-en à votre professionnel de la santé si vous remarquez que vos symptômes d'insuffisance cardiaque empirent, notamment si vous observez un essoufflement, de la fatigue, des vertiges ou un gonflement au niveau des chevilles. Cela peut se produire lorsque vous augmentez votre dosage, et c'est un signe que votre dosage doit être modifié.

**N'interrompez pas** soudainement votre prise de RAN-CARVEDILOL. Sous la surveillance de votre professionnel de la santé, la prise du médicament doit diminuer progressivement sur une période de 2 semaines.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec RAN-CARVEDILOL :**

- L'alcool
- Les antidépresseurs pris dans le cadre d'un traitement contre la dépression ou les troubles de l'humeur
- Les antidiabétiques comme l'insuline ou des comprimés oraux
- Les médicaments antihypertenseurs comme la clonidine
- La cyclosporine, utilisée suite à une greffe d'organes
- La digoxine, un médicament pour le cœur
- Les médicaments pour soigner l'acidité gastrique ou le pyrosis (comme la cimétidine)
- Les médicaments pour soigner l'hypertension ou l'arythmie cardiaque (comme le diltiazem et le vérapamil)
- La fingolimod, un médicament pour le traitement de la sclérose en plaques
- Le jus de pamplemousse
- Les inhibiteurs de monoamine-oxydase, comme la sélégiline (maladie de Parkinson), la tranylcypromine (dépression)
- La nitroglycérine pour soigner les douleurs à la poitrine
- La rifampicine pour soigner la tuberculose
- La warfarine pour prévenir les caillots de sang

**Comment prendre RAN-CARVEDILOL :**

Avaler le comprimé **entier** avec de l'eau. **NE PAS** mâcher, écraser ou réduire en poudre le comprimé.

Prendre RAN-CARVEDILOL :

- exactement comme il vous a été prescrit
- chaque jour

- deux fois par jour, à la même heure
- avec de la nourriture

**Dosage habituel pour un adulte :**

Dose de départ : 3,125 mg, deux fois par jour, pendant deux semaines Dose maximale quotidienne : 25 mg, deux fois par jour

Il se peut que votre médecin vous prescrive un dosage différent, ou change graduellement votre dosage selon votre réponse à RAN-CARVEDILOL.

N'interrompez pas votre traitement de RAN-CARVEDILOL sans consulter votre médecin au préalable. Cela pourrait être dangereux.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de pms-CARVEDILOL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez un comprimé dès que vous constatez cet oubli. Vous pouvez prendre la dose suivante à l'heure habituelle, à condition de ne **PAS** prendre 2 doses en l'espace de 6 heures.

Si vous oubliez plus de 2 doses de RAN-CARVEDILOL, contactez votre professionnel de la santé. Ne reprenez **PAS** votre traitement de RAN-CARVEDILOL sans avoir consulté votre professionnel de la santé.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RAN-CARVEDILOL?**

Voici quelques-uns des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez RAN-CARVEDILOL. Si vous ressentez des effets secondaires non répertoriés dans cette liste, contactez votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter les Mises en garde et précautions.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Maux de tête
- Difficulté à s'endormir
- Somnolence
- Faiblesse
- Toux, congestion ou écoulement nasal
- Éruptions cutanées, démangeaisons
- Douleur abdominale, diarrhée, indigestion, nausées, vomissements
- Maux de dos

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>Troubles respiratoires</b> : difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement et congestion nasale			
<b>FRÉQUENTS</b> <b>Réactions allergiques</b> : éruptions cutanées, peau qui chauffe ou qui démange			
Vision trouble			
Douleurs thoraciques			
Constipation			
Diarrhée			
Étourdissement lors du passage de la position assise à la position debout			
Syncope (perte de connaissance)			
Maux de tête			
<b>Impuissance</b> (chez les hommes) : difficulté à avoir ou maintenir une érection			
Douleur au flanc ou lorsque vous urinez, de façon plus ou moins fréquente			
<b>Trouble du sommeil</b> : Difficultés à s'endormir ou rester endormi			
Ralentissement du rythme cardiaque			
Nausées et vomissements			
Gonflement			
Prise de poids			

*En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.*

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

**Conserver ce médicament dans un endroit frais et sec, à l'écart des sources de chaleur ou de la lumière du soleil.**

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de RAN-CARVEDILOL :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète rédigée pour les professionnels de la santé en incluant ces informations sur la médication du patient en vous rendant sur le site Web de Santé Canada, (<http://www.hc-sc.gc.ca>), ou en appelant le fabricant au 1 866-840-1340.

Ce feuillet a été rédigé par Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 14 septembre 2016