

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-CARVEDILOL

(Comprimés de carvedilol, USP)

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

Médicament pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 19 avril 2017

N° de contrôle : 196508

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	26
ESSAIS CLINIQUES.....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE.....	31
RÉFÉRENCES	33
PART III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	35

Pr MYLAN-CARVEDILOL

(Comprimés de carvedilol, USP)

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	amidon pré-gélatinisé, blanc opadry II (dioxyde de titane, polydextrose, hydroxypropyl méthylcellulose 2910/3cP, 6cP et 50cP, polyéthylène glycol 400 et 8000), cellulose microcristalline, clarear opadry (hydroxypropyl méthylcellulose 2910/6cP, polyéthylène glycol 400 et 8000), crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, et stéarate de magnésium/laurisulfate de sodium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

Les bêtabloquants peuvent causer une détérioration de l'insuffisance cardiaque (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Puisque le carvedilol possède des propriétés bêtabloquantes, on doit faire preuve de prudence lors de l'initiation du traitement ou de l'ajustement de la dose chez les insuffisants cardiaques, car on a observé une détérioration de l'insuffisance cardiaque pendant cette phase du traitement. Afin de minimiser le risque de tels événements, il est critique de suivre attentivement la posologie recommandée pour MYLAN-CARVEDILOL chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (*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^e ou du 3^e 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 aigue, 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 débiter 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 a 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 hypoglycémiant oraux. Les bêtabloquants peuvent augmenter l'hypoglycémie chez les patients à risque. De plus, les diabétiques sous insuline ou hypoglycémiant oraux peuvent présenter une tendance accrue à l'hypoglycémie lorsqu'ils prennent ces médicaments. Il peut également être nécessaire d'ajuster la posologie des hypoglycémiant 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 carvedilol pourrait être suivi d'exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, et notamment de crise thyrotoxisque.

Phéochromocytome

Les effets du carvedilol 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 carvedilol aux patients atteints de phéochromocytome.

Lésion hépatique

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

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 carvedilol.

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 carvedilol.

Atteinte hépatique

Puisque le carvedilol subit un effet de premier passage hépatique, le ralentissement du métabolisme hépatique pourrait conduire à une plus grande biodisponibilité du carvedilol 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 carvedilol (*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'uvée

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

Les patients et la chirurgie générale

Les effets inotropes négatifs et vasodilatateurs du carvédilol et des anesthésiques généraux étant synergiques, il en résulte un risque d'hypotension prononcée sous anesthésie. S'il faut continuer un traitement avec le carvédilol 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 carvédilol 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 carvédilol. Chez ce type de patients, on recommande que la fonction rénale soit surveillée durant l'augmentation de la dose de carvédilol 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 carvédilol 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 Cmax sont augmentées chez les patients âgés. La concentration plasmatique de carvédilol 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 carvédilol et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé durant l'administration de carvédilol.

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

Usage lors de la grossesse : Aucune étude clinique n'a porté spécifiquement sur l'utilisation de carvédilol 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 carvédilol. 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 carvédilol 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 carvédilol 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 carvédilol et chez 31,8 % des patients du groupe témoin. Les réactions les plus graves rapportées sous carvédilol 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 carvedilol 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 carvedilol et sous placebo.

Tableau 1

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 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) % fréquence	Placebo (n=437) % fréquence	Carvédilol (n=765) % retraits	Placebo (n=437) % retraits
Système nerveux autonome				
Sudation accrue	2,9	2,1	-	-
Organisme, dans son ensemble				
Fatigue	23,9	22,4	0,7	0,7
Douleur thoracique	14,4	14,2	0,1	-
Douleur	8,6	7,6	-	0,2
Blessure	5,9	5,5	-	-
Concentration médicamenteuse plus élevée	5,1	3,7	-	0,2
Œdème généralisé	5,1	2,5	-	-
Œdème dépendant	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	-	-
Cardiovasculaire				
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 auriculo-ventriculaire	2,9	0,5	-	-
Détérioration de l'angine de poitrine	2,0	1,1	-	-
Surplus de fluides	1,7	1,6	-	-
Système nerveux central				
Étourdissements	32,4	19,2	0,4	-
Mal de tête	8,1	7,1	0,3	-
Paresthésie	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
Gastro-intestinal				
Diarrhée	11,8	5,9	0,3	-
Nausée	8,5	4,8	-	-
Douleur abdominale	7,2	7,1	0,3	-
Vomissements	6,3	4,3	0,1	-
Méléna	1,4	1,1	-	-
Périodontie	1,3	0,7	-	-

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n=765) % fréquence	Placebo (n=437) % fréquence	Carvédilol (n=765) % retraits	Placebo (n=437) % retraits
Hématologique				
Thrombocytopénie	2,0	0,5	0,1	-
Diminution du temps de prothrombine	1,3	1,1	-	-
Purpura	1,3	0,2	-	-
Métabolique				
Hyperglycémie	12,2	7,8	0,1	-
Prise de poids	9,7	6,9	0,1	0,5
Goutte	6,3	6,2	-	-
Augmentation du taux d'azote uréique sanguin (BUN)	6,0	4,6	0,3	0,2
Augmentation de l'azote total non protéique	5,8	4,6	0,3	0,2
Hypercholestérolémie	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	-
Élévation des ALT (SGPT)	1,4	0,9	-	-
Hyponatrémie	1,3	1,1	-	-
Élévation de la phosphatase alcaline	1,2	1,1	-	-
Élévation des AST (SGOT)	1,2	0,9	-	-
Glycosurie	1,2	0,7	-	-
Musculosquelettique				
Douleur dorsale	6,9	6,6	-	-
Arthralgie	6,4	4,8	0,1	0,2
Myalgie	3,4	2,7	-	-
Mécanisme de résistance				
Infection des voies respiratoires supérieures	18,3	17,6	-	-
Infection	2,2	0,9	-	-
Reproductif, homme				
Impuissance	1,7	0,9	-	-
Respiratoire				
Sinusite	5,4	4,3	-	-
Bronchite	5,4	3,4	-	0,2
Pharyngite	3,1	2,7	-	-
Urinaire/Rénal				
Infection des voies urinaires	3,1	2,7	-	-
Hématurie	2,9	2,1	-	-
Fonction rénale anormale	1,7	1,4	0,3	-
Albuminurie	1,6	1,1	-	-
Insuffisance rénale aiguë	1,2	0,5	0,3	-

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n=765) % fréquence	Placebo (n=437) % fréquence	Carvédilol (n=765) % retraits	Placebo (n=437) % retraits
Vision				
Vision anormale	5	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 ≤ 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, hypertriglycéridémie, 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
carvédilol
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
Organisme entier				
Asthénie	10,9	9,4	0,4	0,7
Infection	2,5	2,4	-	-
Maux de dos	2,9	1,4	-	-
Appareil cardiovasculaire				
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
Appareil digestif				
Diarrhée	4,8	3,1	0,3	-
Nausée	3,8	3,3	-	0,1
Troubles digestifs	1,6	1,1	0,1	0,1
Hématologie				
Anémie	2,4	2,0	-	-
Métabolisme et nutrition				
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	-	-
Système nerveux				
Étourdissements	24,1	16,8	1,3	0,6
Céphalées	4,8	3,0	-	0,1
Paresthésies	1,7	1,4	-	-
Appareil respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	13,6	12,6	0,1	-
Dyspnée	11,2	11,0	0,5	0,3
Bronchite	5,2	4,5	0,1	-
		4,2	0,1	0,2

Augmentation toux	4,5	3,2	0,1	-
Troubles pulmonaires	4,0	1,1	-	-
Sinusite	1,6			
Organes des sens				
Vision brouillée	2,8	2,2	0,2	0,1
Appareil urogénital				
Insuffisance rénale	1,6	1,3	0,1	-

En plus des événements retrouvés au tableau 2, par comparaison avec le placebo, les patients sous carvedilol présentaient moins souvent les événements indésirables suivants, reliés 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 carvedilol 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 carvedilol 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, alopecie, érythrodermie, amnésie, hémorragie digestive, bronchospasme, œdème pulmonaire, baisse d'audition, alcalose respiratoire, diminution des HDL, pancytopenie 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 Cmax 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 dès l'énantiomère alphanbloquant 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 carvedilol 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 carvedilol 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 carvedilol 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 concomitantes de carvedilol 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 carvedilol 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 carvedilol.

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 carvedilol 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 carvedilol, 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 bradicardiques 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 hypoglycémifiants oraux : Les bêtabloquants peuvent augmenter les effets hypoglycémifiants de l'insuline et des hypoglycémifiants oraux. Par conséquent, on recommande une surveillance régulière de la glycémie chez les patients prenant de l'insuline ou des hypoglycémifiants 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 MYLAN-CARVEDILOL doivent être cliniquement stables cliniquement depuis 4 semaines avant le début du traitement avec MYLAN-CARVEDILOL

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie de départ recommandée pour le MYLAN-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 MYLAN-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, MYLAN-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 MYLAN-CARVEDILOL de celle de l'IECA ou de réduire temporairement la dose de l'IECA.

Les risques et avantages du carvédilol 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 MYLAN-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 MYLAN-CARVEDILOL. L'aggravation temporaire de l'insuffisance cardiaque peut être traitée en augmentant la dose de diurétique, en diminuant la dose de MYLAN-CARVEDILOL ou, si nécessaire, en interrompant le traitement par MYLAN-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 MYLAN-CARVEDILOL doit être diminuée. Si l'on diminue la dose de MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-CARVEDILOL, voire même mettre fin au traitement.

Gériatrie

La fréquence et le type de réactions indésirables chez les patients ≥ 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 MYLAN-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

MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-CARVEDILOL, voire même de mettre fin au traitement.

Arrêt du traitement

La dose de MYLAN-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 beta2-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 immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

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 alpha1-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 carvédilol réduit la libération de rénine par son effet bêtabloquant.

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

Pharmacodynamique

Au cours de deux études ayant comparé les effets hémodynamiques à court terme du carvédilol 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 carvédilol 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 _{max} * (ng/mL)	t _{1/2} * (hr)	ASC _{0-t} * (ng.hr/mL)	La clairance plasmatique [^] (mL/min)	Volume de distribution à l'équilibre [^] (L)
60 - 75	7 - 10	220 - 330	497 - 718	115
* 25 mg dose orale				
[^] 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 carvedilol va de 7 à 10 heures. La clairance plasmatique va de 500 à 700 mL/min. Le carvedilol subit une importante biotransformation, moins de 2 % de la dose étant excrétée inchangée dans l'urine. Le carvedilol 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 carvedilol 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 carvedilol 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 carvedilol : 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 carvedilol lui-même, leur concentration est si faible que leurs effets demeurent inférieurs ou au plus égaux à ceux de la molécule mère.

Populations particulières et états pathologiques

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 Cmax des énantiomères du carvedilol est moins affectée : elle diminue de 8 % à 17 % environ, chez les personnes âgées, et la valeur de Tmax ne semble pas être touchée. Bien que la demi-vie d'élimination terminale du carvedilol 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 carvedilol avec l'âge (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance hépatique: Dans la cirrhose, la biodisponibilité absolue du carvedilol est 4 fois plus élevée que lorsque le foie est normal. Les médianes de la Cmax et de l'ASC du carvedilol 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 carvedilol soit métabolisé principalement par le foie, on a rapporté une augmentation de la concentration plasmatique de carvedilol 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 Cmax 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 Cmax 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 MYLAN-CARVEDILOL doivent être conservés à température ambiante, entre 15°C et 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Puisque les comprimés changent de couleur lorsqu'ils sont exposés à la lumière, on doit les conserver dans un contenant à l'épreuve de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés :

3,125 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, de forme ovale et biconvexe, portant le logo « CL » imprimé sur une face et sans inscription sur l'autre face, contient 3,125 mg de carvedilol et les ingrédients non médicinaux suivants : Opadry clair (HPMC 2910/Hypromellose 6cP, Macrogol/PEG 400 et 8000), silice colloïdale, crospovidone, stéarate de magnésium / laurylsulfate de sodium, cellulose microcristalline, amidon prégélifié, et blanc Opadry II (dioxyde de titane, polydextrose, HPMC 2910/Hypromellose 3cP, 6cP et 50cP, Macrogol/PEG 400 et 8000).

6,25 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, de forme ovale et biconvexe, portant le logo « CL1 » imprimé sur une face et sans inscription sur l'autre face, contient 6,25 mg de carvedilol et les ingrédients non médicinaux suivants : Opadry clair (HPMC 2910/Hypromellose 6cP, Macrogol/PEG 400 et 8000), silice colloïdale, crospovidone, stéarate de magnésium / laurylsulfate de sodium, cellulose microcristalline, amidon prégélifié, et blanc Opadry II (dioxyde de titane, polydextrose, HPMC 2910/Hypromellose 3cP, 6cP et 50cP, Macrogol/PEG 400 et 8000).

12,5 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, de forme ovale et biconvexe, portant le logo « CL2 » imprimé sur une face et sans inscription sur l'autre face, contient 12,5 mg de carvedilol et les ingrédients non médicinaux suivants : Opadry clair (HPMC 2910/Hypromellose 6cP, Macrogol/PEG 400 et 8000), silice colloïdale, crospovidone, stéarate de magnésium / laurylsulfate de sodium, cellulose microcristalline, amidon prégélifié, et blanc Opadry II (dioxyde de titane, polydextrose, HPMC 2910/Hypromellose 3cP, 6cP et 50cP, Macrogol/PEG 400 et 8000).

25 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, de forme ovale et biconvexe, portant le logo

« CL3 » imprimé sur une face et sans inscription sur l'autre face, contient 3,125 mg de carvedilol et les ingrédients non médicinaux suivants : Opadry clair (HPMC 2910/Hypromellose 6cP, Macrogol/PEG 400 et 8000), silice colloïdale, crospovidone, stéarate de magnésium / laurylsulfate de sodium, cellulose microcristalline, amidon prégélifié, et blanc Opadry II (dioxyde de titane, polydextrose, HPMC 2910/Hypromellose 3cP, 6cP et 50cP, Macrogol/PEG 400 et 8000).

Emballages

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : Carvédilol

Nom chimique :

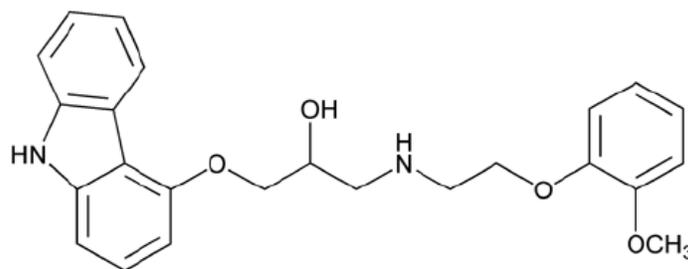
2-Propanol, 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-méthoxyphenoxy)éthyl]amino]-, (±).

ou

(±)-1-(Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(o-méthoxyphénoxy)éthyl]amino]-2-propanol

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

Formule développée :



Poids moléculaire : 406,47 g/mol

Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre blanche à blanc cassé.

Point de fusion : 113 – 117 °C

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

Valeur pKa à 25 °C : 7,9

ESSAIS CLINIQUES

Étude pivot comparative de biodisponibilité

Les résultats d'une étude comparative de biodisponibilité, croisée, en deux périodes et randomisée, dans laquelle le taux et l'étendue de l'absorption du carvedilol ont été déterminés et comparés après l'administration par voie orale de soit MYLAN-Carvedilol, 25 mg ou pms-Carvedilol, 25 mg à des volontaires sains à jeun.

Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV %), paramètres pharmacocinétique du carvedilol après l'administration par voie orale d'une unique dose d'un comprimé de 25 mg (1 x 25 mg) de carvedilol à vingt-quatre sujets adultes (10 hommes, 14 femmes) à jeun.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Carvédilol (1 x 25 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique [€] Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng•hr/mL)[‡]	321,9 366,48 (68,22 %)	315,4 364,36 (69,56 %)	102,06 %	94,00 % - 110,81 %
ASC_I (ng•hr/mL) [‡]	338,2 387,47 (67,01 %)	337,4 389,86 (69,94 %)	100,26 %	92,49 % - 108,68 %
C_{MAX} (ng/mL) [‡]	89,0 98,09 (48,44 %)	88,8 103,45 (58,50 %)	100,15 %	85,63 % - 117,12 %
T_{MAX} [§] (h)	0,83 (62,97 %)	0,79 (62,10 %)	--	--
T_{1/2} [§] (hr)	7,62 (41,28 %)	8,43 (46,72 %)	--	--

* Carvédilol en comprimés de 25 mg, fabriqués par Mylan Pharmaceuticals Inc. (USA) pour Mylan ULC (Canada)

[†]pms-Carvedilol, en comprimés de 25 mg, fabriqués par Pharmascience Inc., achetés au Canada

[‡] Moyenne géométrique suivie de la moyenne arithmétique (% CV)

[§] Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV)

[€] Basé sur les moyennes des moindres carrés

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 carvedilol (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 carvedilol (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 carvedilol 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 ≤ 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 COPENICUS, 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 minime, 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 ajuste pour la mi-parcours). Les résultats se résument comme suit :

Tableau 4
Résultats du COPERNICUS

Paramètre	Placebo N = 1133	Carvédilol N = 1156	Risque relatif (IC 95%)	% Réduction	Valeur nominale de p
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

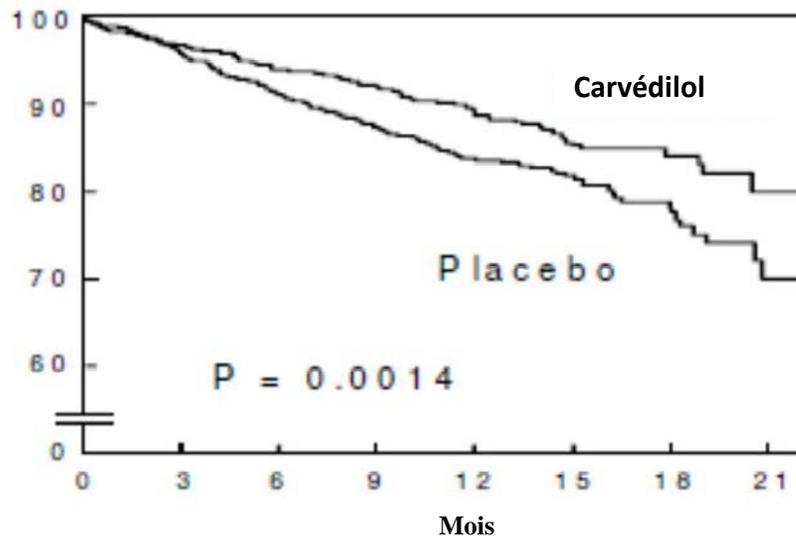


Figure 1 : Analyse de survie pour le COPERNICUS (intention de traiter)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'activité bêtabloquante du carvedilol 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 carvedilol 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 carvedilol 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 carvedilol 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 carvedilol. 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 carvedilol ont la même puissance antioxydante. La portée clinique de cet effet antioxydant n'a pas été établie.

TOXICOLOGIE

DL50 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 F₀, de même qu'un retard de développement physique dans la génération F₁. Ces effets indésirables, considérés comme non spécifiques, sont attribués aux doses toxiques reçues par la génération F₀.

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 carvedilol 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 carvedilol 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 48 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 (SUPPL 3): 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 pms-CARVEDILOL à 12,5 mg. Données en dossier chez Pharmascience inc.
12. Monographie de produit: COREGMD (carvédilol) de GlaxoSmithKline inc. Date de préparation: 20 mars 2006. Numéro de contrôle: 103117.

13. Monographie de produit: pms-Carvedilol, Pharmascience Inc., Date de révision: 20 mai 2016, No de contrôle: 190681

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

MYLAN-CARVEDILOL (comprimés de carvedilol , USP)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **MYLAN-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 demandezlui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MYLAN-CARVEDILOL**.

Pourquoi MYLAN-CARVEDILOL est-il utilisé?

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

Comment MYLAN-CARVEDILOL agit-il?

Ce médicament agit en relâchant et élargissant vos vaisseaux sanguins. Cette action permet au coeur 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 coeur.

Quels sont les ingrédients de MYLAN-CARVEDILOL?

Ingrédient médicinal: carvedilol

Ingrédients non médicinaux (en ordre alphabétique) : amidon pré-gélatinisé, blanc opadry II (dioxyde de titane, polydextrose, hydroxypropylméthylcellulose 2910/3cP, 6cP et 50cP, polyéthylène glycol 400 et 8000), cellulose microcristalline, clarear opadry (hydroxypropylméthylcellulose 2910/6cP, polyéthylène glycol 400 et 8000), crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, et stéarate de magnésium/laurisulfate de sodium.

MYLAN-CARVEDILOL est offert sous les formes posologiques qui suivent:

MYLAN-CARVEDILOL (carvedilol) est disponible sous forme de comprimés blancs ovales de 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg

Ne prenez pas de MYLAN-CARVEDILOL si:

- Il ne vous a pas été prescrit par votre médecin
- Vous êtes allergique au carvedilol ou à tout autre ingrédient cité dans la composition du MYLAN-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 coeur 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 MYLAN-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 MYLAN-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: MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-CARVEDILOL peut entraîner une sécheresse oculaire.

Autres mises en garde à connaître:

Grossesse: MYLAN-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 hébé.

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

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

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

Faites contrôler régulièrement votre vue lorsque vous prenez MYLAN-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, etc'est un signe que votre dosage doit être modifié.

N'interrompez pas soudainement votre prise de MYLAN-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 MYLAN-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 mono-amine-oxydase, comme la sélégiline (maladie de Parkinson),

- la tranlycypromine (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 MYLAN-CARVEDILOL :

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

Prendre MYLAN-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 MYLAN-CARVEDILOL.

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

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de MYLAN-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 MYLAN-CARVEDILOL, contactez votre professionnel de la santé. Ne reprenez **PAS** votre traitement de MYLAN-CARVEDILOL sans avoir consulté votre professionnel de la santé.

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

Voici quelques-uns des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms- 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

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	SSI l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Troubles respiratoires : difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement et congestion nasale		√	
FRÉQUENTS Réactions allergiques : 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		√	
Impuissance (chez les hommes) : difficulté à avoir ou maintenir une érection		√	
Douleur au flanc ou lorsque vous urinez, de façon plus ou moins fréquente		√	
Trouble du sommeil : 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
- 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 : 1908C
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 :

Conservez vos comprimés à température ambiante (entre 15°C et 30°C) dans un endroit sec. Gardez à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Assurez-vous que le flacon est bien fermé.

La date de péremption de MYLAN-CARVEDILOL est imprimée sur l'étiquette. N'utilisez pas le médicament après cette date.

Gardez hors de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-CARVEDILOL:

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 19 avril 2017



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca