

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} CARVEDILOL

Comprimés de carvédilol

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

Norme du fabricant

Traitement de l'insuffisance cardiaque congestive



Sivem Produits Pharmaceutiques ULC
4705 rue Dobrin
Saint-Laurent, Québec
H4R 2P7
www.sivem.ca

Date de préparation:
Le mars 6, 2018

Numéro de contrôle: 213193

Table des Matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSE.....	21
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ÉTUDES CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE	31
TOXICOLOGIE.....	31
RÉFÉRENCES.....	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	33

Pr **CARVEDIOL**

Comprimés de carvedilol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés : 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg	<u>Le noyau de comprimé contient :</u> Lactose monohydraté (Pharmatose 200M) (Lactochem® Fine power), silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), crospovidone (Type A) (Polyplasdone XL), povidone (Kollidon 30), Sucrose (60/200), crospovidone (Type B) (Polyplasdone XL-10), stéarate de magnésium. <u>Ingrédients d'enrobage :</u> Polyéthylène glycol 400 (Polyglycol 400), polysorbate 80 (Tween 80), dioxyde de titane, hypromellose (Methocel E5 LV Premium).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CARVEDIOL (carvédilol) est indiqué :

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

En général, **CARVEDIOL** est utilisé en association avec des diurétiques et un IECA, avec ou sans digitale.

CARVEDIOL 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**). **CARVEDILOL** 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 **CARVEDILOL** chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

CARVEDILOL (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 ou maladie du sinus (sauf en présence d'un 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 **CARVEDILOL**. Pour une liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION 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 **CARVEDILOL** (carvédilol) à long terme, peut causer une détérioration de leur état. Il faut donc interrompre le traitement avec **CARVEDILOL** 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 de **CARVEDILOL** 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 **CARVEDILOL**. 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 avec **CARVEDILOL**. 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 à plus de chances d'être liée à la maladie sous-jacente du patient qu'au traitement par le carvédilol.

L'administration de **CARVEDILOL** 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 avec **CARVEDILOL**. 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 **CARVEDILOL** 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 si l'on administre **CARVEDILOL** 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

CARVEDILOL 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 hypoglycémisants 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 thyrotoxicque.

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 inexpliqués), 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 avec **CARVEDILOL**.

Atteinte hépatique

Puisque **CARVEDILOL** subit un effet de premier passage hépatique, le ralentissement du métabolisme hépatique pourrait conduire à une plus grande biodisponibilité de **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 **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.

Ophtalmologique

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 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 par **CARVEDILOL** en phase périopératoire, il faut user de prudence en cas d'utilisation d'anesthésiants déprimeurs de la fonction myocardique.

Fonction rénale

Rarement, l'utilisation de carvedilol dans l'insuffisance cardiaque a provoqué une insuffisance rénale aigue 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 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.

Populations 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 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 **CARVEDILOL**.

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 du 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.

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

RÉACTIONS 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 carvedilol 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 carvedilol (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 carvedilol (2-4 semaines). Il s'est produit 8 décès (3/765 sous carvedilol et 5/437 sous placebo) durant la phase d'augmentation de la dose (2-4 semaines) et 47 décès (20/765 sous carvedilol 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 carvedilol et 0 % (0/437) sous placebo; durant la phase d'entretien (jusqu'à 12 mois) 0,7 % (5/765) sous carvedilol 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 carvedilol, 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 carvedilol 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 carvedilol et sous placebo.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y 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 manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation 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 aux 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 motivé par réaction indésirable)

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 765) % incidence	Placebo (n = 437) % incidence	Carvédilol (n = 765) % retrait	Placebo (n = 437) % retrait
Système nerveux autonome				
Transpiration augmentée	2,9	2,1	-	-
Organisme entier				
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

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 765) % incidence	Placebo (n = 437) % incidence	Carvédilol (n = 765) % retrait	Placebo (n = 437) % retrait
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	-	-
Appareil 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 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	-	-
Système nerveux central				
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
Appareil digestif				
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	-
Méléna	1,4	1,1	-	-
Périodontie	1,3	0,7	-	-
Hématologie				
Thrombocytopénie	2,0	0,5	0,1	-
Diminution de la prothrombine	1,3	1,1	-	-
Purpura	1,3	0,2	-	-
Métabolisme				
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	-	-

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 765) % incidence	Placebo (n = 437) % incidence	Carvédilol (n = 765) % retrait	Placebo (n = 437) % retrait
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	-	-
Appareil locomoteur				
Maux de dos	6,9	6,6	-	-
Arthralgies	6,4	4,8	0,1	0,2
Myalgie	3,4	2,7	-	-
Mécanismes de résistance				
Infection des voies respiratoires supérieures	18,3	17,6	-	-
Infection	2,2	0,9	-	-
Appareil reproducteur mâle				
Impuissance	1,7	0,9	-	-
Appareil respiratoire				
Sinusite	5,4	4,3	-	-
Bronchite	5,4	3,4	-	0,2
Pharyngite	3,1	2,7	-	-
Reins et voies urinaires				
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	-
Vision				
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 carvedilol 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 PRÉCAUTIONS -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 carvedilol 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 carvedilol 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 carvedilol 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=1 133) % incidence	Carvédilol (n=1 156) % 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	-	-

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 1 156) % incidence	Placebo (n=1 133) % incidence	Carvédilol (n=1 156) % retrait	Placebo (n = 1 133) % retrait
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	-
Augmentation de la toux	4,5	4,2	0,1	0,2
Troubles pulmonaires	4,0	3,2	0,1	-
Sinusite	1,6	1,1	-	-
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, 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 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, alopécie, 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 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 des l'énantiomère alphabloquant 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, **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 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 **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 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 **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 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 l'ajout de carvedilol, de surveiller de près la concentration de cyclosporine afin d'ajuster la dose en conséquence.

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 hypoglycémiant oraux : Les bêtabloquants peuvent augmenter les effets hypoglycémiant de l'insuline et des hypoglycémiant oraux. Par conséquent, on recommande une surveillance régulière de la glycémie chez les patients prenant de l'insuline ou des hypoglycémiant 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 MEDECIN AYANT DE L'EXPÉRIENCE DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.

TOUS LES PATIENTS CHEZ QUI ON ENVISAGE UN TRAITEMENT AVEC CARVEDILOL DOIVENT ÊTRE CLINIQUEMENT STABLES DEPUIS 4 SEMAINES AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT AVEC CARVEDILOL.

AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT AVEC 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 RECEVAIENT CES MÉDICAMENTS, SAUF EN CAS D'INTOLÉRANCE AUX IECA.

Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Les risques et avantages de **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 par **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 avec

CARVEDILOL. L'aggravation temporaire de l'insuffisance cardiaque peut être traitée en augmentant la dose de diurétique, en diminuant la dose de **CARVEDILOL** ou, si nécessaire, en interrompant le traitement par **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 **CARVEDILOL** doit être diminuée. Si l'on diminue la dose de **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 **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 **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 **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

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** - et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Par conséquent, après une posologie de départ de **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 **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 **CARVEDILOL**, voire même de mettre fin au traitement.

Arrêt du traitement

La dose de **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).

SURDOSE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

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 **CARVEDILOL**, 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.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, vous devez la prendre dès que possible. Prenez la dose suivante à l'heure prévue, mais ne prenez pas 2 doses dans l'espace de 6 heures. Si vous oubliez 2 doses de **CARVEDILOL**, contactez votre médecin pour des instructions. Ne recommencez pas à prendre **CARVEDILOL** sans avoir d'abord communiqué avec votre médecin.

Ne pas cesser de prendre **CARVEDILOL** avant d'en avoir parlé à votre médecin.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

CARVEDILOL (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(-). **CARVEDILOL** 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. **CARVEDILOL** 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 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 (65-76 ans) est en moyenne de 38 % plus élevée que celle des sujets jeunes (18-43 ans). De plus, chez les sujets âgés, l'ASC 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 la 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 **MISES EN GARDE ET 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 carvédilol n'est pas affectée par l'hémodialyse.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive : La concentration plasmatique à l'équilibre des énantiomères du carvédilol 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 carvédilol de 50 % à 100 %. La demi-vie d'élimination terminale apparente du carvédilol est similaire à celle observée chez les sujets sains.

Polymorphisme génétique : La pharmacocinétique du carvédilol 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 carvédilol ne semble pas être

modifiée chez les personnes déficientes en CYP2C19 (qui métabolisent mal la 5-méphénitoïne).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Entreposer à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

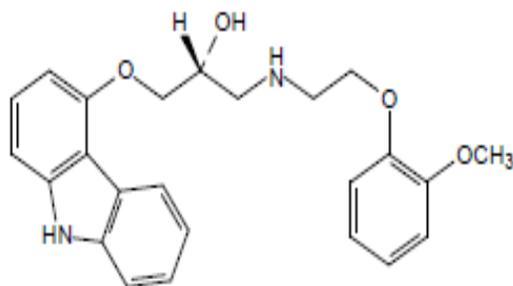
Forme posologique	Comprimés			
	3.125 mg	6.25 mg	12.5 mg	25 mg
Teneur				
Description	Comprimés pelliculés, de couleur blanc à blanc cassé, ovales, ils portent l'inscription gravée 'E' d'un côté et '01' de l'autre.	Comprimés pelliculés, de couleur blanc à blanc cassé, ovales, ils portent l'inscription gravée 'E' d'un côté et '02' de l'autre.	Comprimés pelliculés, de couleur blanc à blanc cassé, ovales, ils portent l'inscription gravée 'E' d'un côté et '03' de l'autre.	Comprimés pelliculés, de couleur blanc à blanc cassé, ovales, ils portent l'inscription gravée 'E' d'un côté et '04' de l'autre.
Composition	Ingrédients non médicinaux : Lactose monohydraté (Pharmatose 200M) (Lactochem® Fine power), Silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), Crospovidone (Type A) (Polyplasdone XL), Povidone (Kollidon 30), Sucrose (60/200), Crospovidone (Type B) (Polyplasdone XL-10), stéarate de magnésium, Polyéthylène glycol 400 (Polyglycol 400), Polysorbate 80 (Tween 80), dioxyde de titane, Hypromellose (Methocel E5 LV Premium).	Ingrédients non médicinaux : Lactose monohydraté (Pharmatose 200M) (Lactochem® Fine power), Silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), Crospovidone (Type A) (Polyplasdone XL), Povidone (Kollidon 30), Sucrose (60/200), Crospovidone (Type B) (Polyplasdone XL-10), stéarate de magnésium, Polyéthylène glycol 400 (Polyglycol 400), Polysorbate 80 (Tween 80), dioxyde de titane, Hypromellose (Methocel E5 LV Premium).	Ingrédients non médicinaux : Lactose monohydraté (Pharmatose 200M) (Lactochem® Fine power), Silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), Crospovidone (Type A) (Polyplasdone XL), Povidone (Kollidon 30), Sucrose (60/200), Crospovidone (Type B) (Polyplasdone XL-10), stéarate de magnésium, Polyéthylène glycol 400 (Polyglycol 400), Polysorbate 80 (Tween 80), dioxyde de titane, Hypromellose (Methocel E5 LV Premium).	Ingrédients non médicinaux : Lactose monohydraté (Pharmatose 200M) (Lactochem® Fine power), Silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), Crospovidone (Type A) (Polyplasdone XL), Povidone (Kollidon 30), Sucrose (60/200), Crospovidone (Type B) (Polyplasdone XL-10), stéarate de magnésium, Polyéthylène glycol 400 (Polyglycol 400), Polysorbate 80 (Tween 80), dioxyde de titane, Hypromellose (Methocel E5 LV Premium).
Conditionnement	En flacons de PEHD de 100 comprimés			

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom commun :	Carvédilol
Nom chimique :	1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-(2-[2-(methoxyphenoxy)ethyl] amino)-2- propanol
Formule moléculaire :	$C_{24}H_{26}N_2O_4$
Structure moléculaire :	



Poids moléculaire :	406,5 g/mol
Description :	Poudre cristalline, blanche à blanc cassé.

Propriétés physico-chimiques : Pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool. Pratiquement insoluble dans les aux acides dilués.

ÉTUDES CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude randomisée ouverte, croisée, à dose unique par voie orale et comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 40 volontaires masculins sains et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés Carvedilol à 25 mg (À l'étude) de Sivem Produits Pharmaceutiques ULC, Canada, à celle des comprimés Apo-Carvedilol à 25 mg (Référence) d'Apotex Inc, Canada.

Tableau résumé des données comparatives de biodisponibilité

Carvédilol (1 x 25mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0-t} (hr.ng/mL)	295,44 340,42 (56,17)	268,18 305,07 (54,86)	110,17	102,27 – 118,67
ASC_I (hr.ng/mL)	305,65 350,50 (54,73)	276,10 312,97 (53,68)	110,70	103,00 – 118,98
C_{max} (ng/mL)	78,57 90,28 (55,37)	65,65 73,74 (51,19)	119,67	104,20 – 137,42
T_{max} § (hr)	0,83 (0,50-4,00)	0,83 (0,50-4,00)		
T_{1/2} § (hr)	6,92 (58,20)	6,63 (45,87)		

* Comprimés CARVEDILOL à 25 mg, par Sivem Produits Pharmaceutiques ULC.

† Comprimés APO-CARVEDILOL à 25 mg par Apotex Inc., achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

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 %, $p = 0,004$).

On a observé une amélioration du bien-être des patients sous carvédilol dans le programme multicentrique des États-Unis, tel qu'indiqué par un changement dans la classification de la NYHA entre le départ et la fin des quatre études américaines de phase III contrôlées par placebo. La différence d'ensemble de distribution entre les groupes, répartie en fonction du protocole et de la classification de départ, était significative ($p < 0,001$), et était confirmée par l'évaluation globale des patients et des médecins au cours des essais de phase III aux États-Unis: 78 % des patients du groupe carvédilol jugeaient leur condition améliorée, par comparaison à 63 % dans le groupe témoin (p allait de 0,001 à 0,032 dans les quatre études). Toutefois, la tolérance à l'exercice n'était pas améliorée.

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.

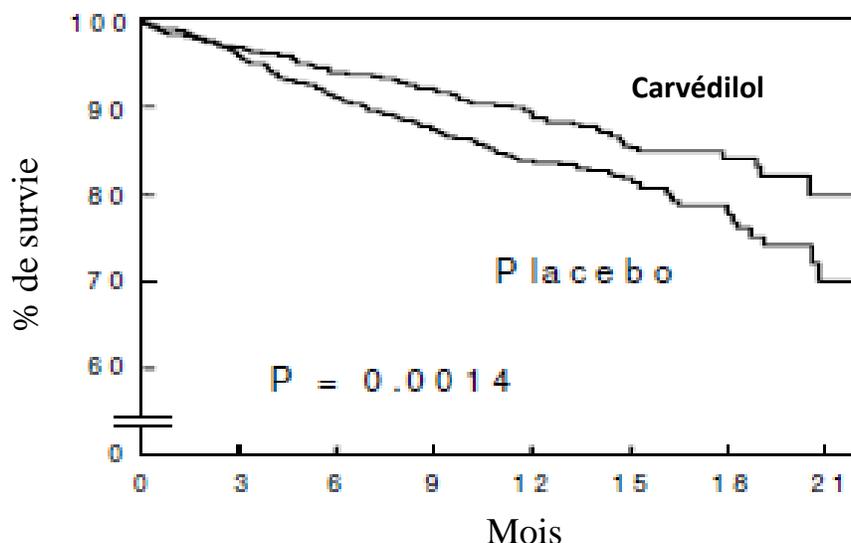
Au cours de l'étude COPERNICUS, 2 289 patients atteints d'insuffisance cardiaque grave ont été affectés aléatoirement à recevoir un placebo ou du carvédilol jusqu'à 29 mois durant. Les patients présentaient des symptômes au repos ou à l'activité minimale, et leur fraction d'éjection ventriculaire était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

L'activité bêtabloquante du carvédilol a été démontrée dans des études chez l'animal et chez l'humain, ou 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 α_1 -adrénergiques du carvédilol a été démontrée dans des études chez l'animal et chez l'humain, ou 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

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 i.v. (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 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 carvédilol ne possédait aucun potentiel tumorigène ni cancérogène.

BIBLIOGRAPHIE

1. de Mey C, Breithaupt K, Schloos J, Neugebauer G, Palm D, Belz GG. 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 PG, Rietbrock N. Lack of pharmacokinetic interaction between carvedilol and digitoxin, phenprocoumon or glibenclamide. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7(Suppl 2): 447.
3. Nichols AJ, Gallai M, Ruffolo RR 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, Colucci W, Fowler MB, 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; 334:1349-55.
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 DD, Arrieta MI, Leaverton PE. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-6.
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 PA. Pharmacodynamic profile of carvedilol. *Cardiology* 1993; 82(Suppl 3): 19-23.
10. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharm Experimental Ther* 1992;263: 92-8.
11. Product Monograph dated of April 27, 2004, Coreg[®] (carvedilol tablets), GlaxoSmithKline Inc., Date of Revision: March 20, 2006
12. Monographie de Produit – ratio-CARVEDILOL, (comprimés de carvédilol), Teva Canada Limitée, Date de préparation : le 22 février 2013.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr CARVEDILOL
(Comprimés de carvédilol)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **CARVEDILOL** (carvédilol) et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **CARVEDILOL**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- **CARVEDILOL** appartient à une famille de médicaments qui est utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- **CARVEDILOL** vous a été prescrit par votre médecin pour aider à maîtriser vos symptômes d'insuffisance cardiaque.

Les effets de ce médicament :

CARVEDILOL aide le cœur à fonctionner plus efficacement pour soigner une insuffisance cardiaque en bloquant l'action de certaines hormones sur le cœur et les vaisseaux sanguins et en réduisant la résistance contre laquelle le cœur doit pomper.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas **CARVEDILOL** si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir la liste des ingrédients non médicinaux).

Abstenez-vous d'employer **CARVEDILOL** dans les circonstances ci-après :

- Grave insuffisance cardiaque exigeant un traitement médicamenteux (généralement donné dans un cadre hospitalier)
- Asthme, respiration sifflante, bronchite ou autres problèmes respiratoires
- Certains types d'anomalies du rythme cardiaque (c.-à-d., bloc AV du deuxième ou troisième degré, ou maladie du sinus) sauf si traités par stimulateur cardiaque
- Choc, provoqué par un affaiblissement du cœur
- Tension artérielle très faible
- Rythme cardiaque très faible
- Certain problèmes valvulaires cardiaques (c.-à-d., valvulopathie obstructive primaire)
- Hépatopathie

Incapacité à prendre des décisions (par exemple, si vous souffrez de démence, d'alcoolisme ou de toxicomanie), sauf sous la surveillance étroite d'un soignant approprié.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le carvédilol

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Le noyau du comprimé contient :

Lactose monohydraté (Pharmatose 200M) (Lactochem® Fine power), Silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), Crospovidone (Type A) (Polyplasdone XL), Povidone (Kollidon 30), Sucrose (60/200), Crospovidone (Type B) (Polyplasdone XL-10), stéarate de magnésium.

L'enrobage contient :

Polyéthylène glycol 400 (Polyglycol 400), Polysorbate 80 (Tween 80), dioxyde de titane, Hypromellose (Methocel E5 LV Premium).

Les formes posologiques sont :

CARVEDILOL est disponible sous forme de comprimés à 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Si vous éprouvez des malaises pendant votre traitement par **CARVEDILOL**, avisez votre médecin sur le champ. Vous devriez être particulièrement prudent lors de l'initiation du traitement par **CARVEDILOL** ou lors d'un changement de la dose.

AVANT et pendant la prise de **CARVEDILOL**, informez votre médecin ou pharmacien :

- de tous vos problèmes médicaux, y compris vos antécédents de troubles cardiaques, rénaux ou hépatiques, d'asthme ou de troubles respiratoires;
- si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse ou si vous allaitez. Vous ne devriez pas prendre **CARVEDILOL** si vous êtes enceinte ou si vous planifiez le devenir, sauf sur indication de votre médecin;
- si vous changez la quantité de tout autre médicament que vous prenez;
- si vous souffrez du diabète, de troubles thyroïdiens, du phénomène de Raynaud (froideur/spasmes au niveau des mains ou des pieds avec changement de couleur) ou crampes dans les jambes lorsque vous faites de l'exercice;
- si vous souffrez de diabète, vous pourriez devenir moins conscient des symptômes d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Vous devriez surveiller plus étroitement votre glycémie pendant la prise de **CARVEDILOL**. Avisez votre médecin si vous constatez des changements importants;
- si vous présentez certains types de troubles thyroïdiens, l'arrêt brusque de **CARVEDILOL** peut entraîner une aggravation des symptômes;
- si vous souffrez du phénomène de Raynaud, une augmentation des symptômes de froideur/spasmes dans les mains et les pieds pourrait se manifester;

- si vous souffrez de psoriasis (plaques rouges et rugueuses sur la peau). Le psoriasis peut se manifester ou s'aggraver.

Si vous devez voir un médecin autre que votre cardiologue pour une autre affection, informez ce médecin du fait que vous prenez **CARVEDILOL**.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

- **CARVEDILOL** ne doit pas être pris avec de l'alcool.
- Prendre **CARVEDILOL** avec certains médicaments (sous ordonnance ou en vente libre), tout particulièrement les antihypertenseurs, la digoxine, l'insuline, les hypoglycémiant, les médicaments pour les maux d'estomac, les antidépresseurs tricycliques, la clonidine et la rifampine, peuvent causer des effets inattendus dont vous devriez discuter des possibilités avec votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- **Il est très important de prendre CARVEDILOL exactement comme votre médecin l'a indiqué.** Le médecin décidera combien de comprimés vous devez prendre chaque jour, à quel moment et pour combien de temps. Votre médecin pourra juger nécessaire d'augmenter ou de diminuer la dose du médicament.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau, sans les mâcher ni les briser.
- Prenez toujours vos comprimés au même moment de la journée. Prenez **CARVEDILOL** avec de la nourriture.

Ne cessez **PAS** de prendre **CARVEDILOL** sans avoir d'abord consulté votre médecin.

- **Rappel : Le présent médicament est destiné uniquement à la personne pour laquelle le médecin l'a prescrit. Ne le donnez à personne d'autre.**

Surdose :

Si vous avez pris plus de comprimés que la dose recommandée, avisez immédiatement votre médecin ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche. Montrez au médecin le flacon de comprimés et tout autre médicament que vous prenez.

Dose oubliée :

Si une dose est oubliée, vous devez la prendre dès que possible. Si possible, prenez la dose suivante à l'heure prévue, mais ne prenez pas 2 doses dans l'espace de 6 heures.

Si vous oubliez 2 doses de **CARVEDILOL**, contactez votre médecin pour des instructions. Ne recommencez pas à prendre **CARVEDILOL** sans avoir d'abord communiqué avec votre médecin

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

- Certaines personnes pourraient présenter des effets indésirables sous **CARVEDILOL**. Étourdissements, maux de tête et fatigue sont les plus courants et ils se produisent fréquemment au début du traitement ou lors des changements de dose. Ces symptômes disparaissent généralement à l'usage. S'ils persistent ou s'aggravent, avisez votre médecin.
- Si vous vous sentez étourdi ou fatigué lorsque vous prenez vos comprimés, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines.
- Autres effets possibles : malaises digestifs tels que diarrhée, constipation, nausées et vomissements, réactions allergiques telles que éruptions cutanées, peau chaude, démangeaisons, douleur dans le côté, tendance à uriner plus souvent ou moins souvent, problèmes respiratoires tels que respiration sifflante, essoufflement et congestion nasale, dépression mentale, sommeil perturbé, sécheresse de la bouche, ralentissement du rythme cardiaque, étourdissements en se levant, perte de conscience, mains et pieds froids ou douloureux, gonflement général de parties du corps, gain de poids, impuissance, vision brouillée, douleurs de type crampe survenant à l'exercice.
- S'il apparaît un malaise inhabituel, avisez votre médecin le plus tôt possible, surtout si vous présentez étourdissements, gonflement des chevilles, fatigue ou essoufflement inhabituels lors d'une augmentation de dose de **CARVEDILOL**.
- Si vous portez des lentilles cornéennes, vous pourriez trouver que vos yeux sont plus secs durant votre traitement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Étourdissements et/ou maux de tête	√		
Fréquent	Faible tension artérielle (dont les symptômes comprennent : étourdissements, sensation de tête légère et/ou sentiment de faiblesse	√		
Fréquent	Rétention liquidienne ou enflure		√	
Fréquent	Rythme cardiaque inhabituellement lent		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET
PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Fréquent	Troubles respiratoires (comme respiration sifflante, souffle court)		√	
Peu fréquent	Troubles de la vision		√	
Peu fréquent	Perte de connaissance		√	
Peu fréquent	Sensation de battements de cœur irréguliers		√	
Rare	Troubles rénaux, y compris miction plus ou moins fréquente que d'habitude	√		
Très rare	Réactions allergiques (soudaine respiration sifflante, serrement thoracique, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée avec boursoufflures ou urticaire)			√

**SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir.
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à

www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Entreposer à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos de CARVEDILOL :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou en appelant au 1-855-788-3153
- Ou au: www.sivem.ca

Ce dépliant a été rédigé par
Sivem Produits Pharmaceutiques ULC
4705 rue Dobrin
Saint-Laurent, Québec
H4R 2P7

Date de préparation: Le mars 6, 2018