

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À
L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-CARVEDILOL

Comprimés de carvedilol

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

Agent pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de révision :
Le 29 novembre 2019

Numéro de contrôle : 231991

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE.....	20
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
CONSERVATION ET STABILITÉ	24
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	26
ESSAIS CLINIQUES.....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	30
TOXICOLOGIE.....	30
RÉFÉRENCES.....	32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS.....	33

Pr **TEVA-CARVEDILOL**

Comprimés de carvédilol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Liste complète des ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg	alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, copolyvidone, crospovidone, dioxyde de titane, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-CARVEDILOL (carvédilol) est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque légère, modérée ou grave d'origine ischémique ou non, afin d'accroître la survie des patients; ainsi que pour réduire le risque de mortalité due à quelque cause que ce soit ainsi que le taux d'hospitalisations en raison de problèmes cardiovasculaires ou d'autre nature.

En règle générale, **TEVA-CARVEDILOL** s'emploie en association avec des diurétiques et un inhibiteur de l'ECA, avec ou sans digitalique.

TEVA-CARVEDILOL doit être prescrit par un médecin qui connaît bien le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Les bêtabloquants peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Or étant donné que **TEVA-CARVEDILOL** possède des propriétés β -adrénoLytiques, il faut être prudent lorsqu'on commence un traitement ou qu'on augmente la posologie chez un insuffisant cardiaque, d'autant que des cas d'aggravation de la maladie ont été observés durant cette phase du traitement. Afin de réduire ce risque, il est essentiel de suivre à la lettre les recommandations posologiques de **TEVA-CARVEDILOL** lorsqu'on traite un patient qui souffre d'insuffisance cardiaque (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-CARVEDILOL (carvédilol) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Insuffisance cardiaque décompensée nécessitant l'administration d'un agent sympathomimétique inotrope par voie i.v.;
- Asthme bronchique ou affection bronchospastique connexe (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*);
- Bloc AV du deuxième ou du troisième degré ou maladie du sinus (à moins que le patient ne porte un stimulateur cardiaque permanent);
- Choc cardiogénique;
- Hypotension grave (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*);
- Bradycardie grave (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*);
- Cardiopathie valvulaire obstructive primaire;
- Insuffisance hépatique clinique avérée (jaunisse, ascite, angiome stellaire, varices œsophagiennes, etc.);
- Incapacité mentale (p. ex. maladie d'Alzheimer à un stade avancé, alcoolisme, toxicomanie), à moins qu'une personne soignante ne surveille le patient de près;
- Hypersensibilité au carvedilol ou à l'un des composants de **TEVA-CARVEDILOL**. Pour connaître la liste complète, reportez-vous à la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les mises en garde et précautions sont indiquées par ordre alphabétique.

Généralités

Interruption brusque du traitement

L'interruption brusque du traitement peut entraîner une détérioration de l'état des insuffisants cardiaques qui prennent du carvedilol de façon chronique. Il faut donc, si possible, interrompre le traitement graduellement.

Il faut avertir les patients souffrant de cardiopathie ischémique du danger d'interrompre brusquement l'emploi de bêtabloquants. En effet, on a signalé des cas d'exacerbation prononcée d'angine ainsi que des cas d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires chez des patients souffrant d'angine de poitrine qui ont brusquement interrompu leur traitement.

Les deux dernières complications peuvent cependant survenir sans qu'il y ait nécessairement exacerbation de l'angine de poitrine. Par conséquent, s'il faut interrompre l'administration de **TEVA-CARVEDILOL** chez un angineux, il vaut mieux réduire la posologie graduellement, c'est-à-dire sur une période d'environ 2 semaines, et surveiller le patient de près. On ne doit pas modifier toutefois la fréquence à laquelle la dose est administrée. Dans les situations plus urgentes, on interrompra l'administration par étapes, tout en surveillant encore une fois le patient de près. Si l'angine s'aggrave ou si une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, reprendre le traitement sans tarder, au moins pour un temps.

Syndrome oculo-muco-cutané

Divers cas d'éruptions cutanées et de xérophtalmie ont été signalés avec les bêtabloquants. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprenaient une conjonctivite sèche accompagnée d'éruptions psoriasiformes, une otite et une sérosité sclérosante a été observé avec l'emploi chronique d'un bêtabloquant particulier, le practolol. Ce syndrome n'a pas été observé avec le carvédilol ou d'autres agents du même genre, mais le médecin doit quand même rester vigilant et interrompre le traitement si pareil syndrome se développe.

Appareil cardiovasculaire

Angiopathie périphérique

Les bêtabloquants peuvent précipiter ou aggraver les symptômes d'insuffisance artérielle chez les patients qui souffrent d'angiopathie périphérique. Il faut donc user de prudence lorsqu'on administre du carvédilol à ces patients.

Angor de Prinzmetal

Les bêtabloquants peuvent provoquer des douleurs thoraciques chez les patients qui souffrent d'angor de Prinzmetal. L'expérience clinique auprès de ces patients fait défaut, aussi faut-il être prudent si l'on administre **TEVA-CARVEDILOL** à un patient qui pourrait souffrir de cette variante d'angine.

Bradycardie sinusale

De graves épisodes de bradycardie sinusale peuvent survenir avec l'emploi du carvédilol, auquel cas il faut interrompre l'administration du médicament.

Les essais cliniques sur le carvédilol ne comprenaient pas de patients dont la fréquence cardiaque était inférieure ou égale à 68 battements/minute avant le début du traitement.

Hypotension

L'incidence d'hypotension et d'hypotension orthostatique était plus élevée chez les insuffisants cardiaques traités par le carvédilol que chez les patients traités par le placebo (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Le risque était plus élevé au début du traitement et au cours des 30 premiers jours pendant lesquels la posologie a été ajustée à la hausse, aussi est-il très important de bien suivre les recommandations posologiques (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque peut s'aggraver au début du traitement ou durant l'ajustement à la hausse de la dose de **TEVA-CARVEDILOL**. En effet, la stimulation sympathique constitue un élément vital dans le maintien de la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque congestive, et l'inhibition de cette stimulation par un bêtabloquant peut déprimer davantage la contractilité du myocarde.

L'insuffisance cardiaque doit avoir été maîtrisée depuis au moins 4 semaines avant que l'on ne puisse commencer à administrer le carvédilol. Dans les essais cliniques portant sur l'insuffisance cardiaque légère ou modérée, les patients devaient, avant de pouvoir recevoir le carvédilol, prendre des doses stables de diurétiques et d'inhibiteurs de l'ECA (s'ils le toléraient). Or malgré ces mesures visant à assurer la stabilité des patients, quelques-uns d'entre eux ont vu leur

insuffisance empirer. Au cours de l'amorçage du traitement (doses de 3,125 à 6,25 mg *bid* pendant 2 à 4 semaines), l'insuffisance cardiaque de 6,0 % des patients s'est aggravée. Au cours de la période d'augmentation posologique (12,5 à 50 mg *bid* pendant 2 à 6 semaines), une aggravation de l'insuffisance cardiaque a été observée chez 5,1 % des patients sous carvédilol et chez 4,1 % des patients sous placebo.

Une aggravation de l'insuffisance cardiaque a été observée dans l'essai COPERNICUS (essai contrôlé par placebo et portant sur l'insuffisance cardiaque grave) au cours de la phase d'augmentation de la posologie, mais durant les trois premiers mois de l'essai, la fréquence de cas observée avec le carvédilol (15,4 %) était semblable à l'incidence observée avec le placebo (14,8 %). Au-delà de trois mois, la fréquence était plus faible avec le carvédilol qu'avec le placebo. Ainsi, il y a plus de chances que l'aggravation observée durant un traitement au long cours soit attribuable à l'état sous-jacent du patient qu'au traitement par le carvédilol.

L'administration de **TEVA-CARVEDILOL** aux patients dont l'insuffisance cardiaque est maîtrisée doit être faite sous étroite surveillance. Si des symptômes se manifestent, il faut augmenter la dose de diurétiques, mais non celle de carvédilol, que l'on peut même devoir diminuer, jusqu'à ce que le patient redevienne cliniquement stable (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Il peut s'avérer nécessaire d'interrompre l'administration de **TEVA-CARVEDILOL**, mais de tels épisodes ne signifient pas nécessairement qu'on ne pourra jamais augmenter la posologie du carvédilol, ni qu'on n'obtiendra jamais de réponse favorable avec ce traitement.

Valvulopathie primitive avec régurgitation

TEVA-CARVEDILOL doit être administré avec prudence aux patients qui souffrent de valvulopathie primitive avec régurgitation, car ces patients ayant été peu nombreux à recevoir ce traitement, nos connaissances sont limitées.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

TEVA-CARVEDILOL doit être administré avec prudence aux patients sujets à des crises d'hypoglycémie spontanées ou aux diabétiques (en particulier chez ceux qui souffrent de diabète instable) qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémiant oraux, car les bêtabloquants peuvent accentuer l'hypoglycémie chez les patients prédisposés à ce type de manifestation. En outre, les diabétiques qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémiant oraux sont plus sujets à l'hypoglycémie lorsqu'ils reçoivent ces médicaments. Il peut donc être nécessaire en pareil cas d'ajuster la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiant oraux. Du reste, les signes précoces d'hypoglycémie aiguë — la tachycardie en particulier — pouvant être masqués ou atténués, on recommande de vérifier périodiquement la glycémie des patients lorsqu'on commence un traitement par le carvédilol, lorsqu'on ajuste la posologie ou encore lorsqu'on interrompt ledit traitement.

Hyperthyroïdie

Les effets délétères possibles de l'utilisation prolongée du carvédilol chez les patients souffrant de thyrotoxicose n'ont pas été évalués. En règle générale toutefois, les bêtabloquants peuvent

masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie chronique ou de ses complications, faisant croire à tort que l'état du patient s'améliore. Par conséquent, une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie — incluant la crise thyrotoxique — peut faire suite à une interruption brusque du traitement.

Phéochromocytome

On n'a pas étudié les effets du carvédilol chez les patients qui ont un phéochromocytome. Toutefois, comme on a signalé des cas d'hypertension paradoxale chez quelques patients porteurs de cette tumeur lors d'un traitement par bêtabloquants, le médecin doit se montrer prudent s'il administre du carvédilol à un patient souffrant de phéochromocytome.

Fonction hépatique

De rares cas de lésions hépatocellulaires, confirmés par la réadministration du produit, ont été observés au cours du traitement par le carvédilol.

Faisant suite à un traitement à court ou long terme, les lésions hépatiques n'ont entraîné que peu de symptômes cliniques et se sont avérées résolutive. Aucun décès attribuable à une anomalie de la fonction hépatique consécutive à l'emploi de carvédilol n'a été signalé.

Il faut effectuer un examen de laboratoire dès les premiers signes ou symptômes de dysfonction hépatique (p. ex. prurit, urine foncée, anorexie persistante, ictère, sensibilité du quadrant supérieur droit ou symptômes pseudogrippaux inexplicables). Si les analyses de laboratoire indiquent la présence de lésions hépatiques ou de jaunisse, il faut interrompre définitivement l'usage de **TEVA-CARVEDILOL**.

Insuffisance hépatique

Étant donné que le carvédilol subit un métabolisme de premier passage hépatique, la biodisponibilité générale du carvédilol peut augmenter chez les insuffisants hépatiques, en raison d'une réduction du métabolisme. Il faut donc prendre soin de choisir un schéma posologique approprié au cas particulier de ces patients (*voir* **CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Le médecin doit être au courant que l'administration de **TEVA-CARVEDILOL** aux patients qui souffrent d'insuffisance hépatique légère peut donner lieu à des manifestations plus marquées en matière de vasodilatation (étourdissements, hypotension orthostatique, hypotension, syncope) ou de blocage bêta-adrénergique (bradycardie, bloc AV) (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Système immunitaire

Réaction allergique

Les réactions allergiques peuvent être plus difficiles à traiter chez les patients qui reçoivent des bêtabloquants. En effet, pareilles réactions peuvent être plus prononcées chez ces patients, en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants comme tels et des variations liquidiennes. L'épinéphrine doit être employée avec prudence, car elle pourrait ne pas produire les mêmes effets que d'habitude dans le traitement de l'anaphylaxie.

Il peut être nécessaire, d'une part, d'administrer de fortes doses d'épinéphrine pour vaincre le bronchospasme, mais d'autre part, pareilles doses peuvent être associées à une stimulation alpha-adrénergique excessive, entraînant hypertension, bradycardie réflexe et bloc cardiaque ainsi qu'une aggravation possible du bronchospasme. Au lieu d'augmenter la dose d'épinéphrine, on peut avoir recours à un traitement de soutien énergétique, comme l'administration de liquides et d'agonistes bêta-adrénergiques (p. ex. salbutamol ou isoprotérénol administrés par voie parentérale) pour abolir le bronchospasme, et de norépinéphrine pour contrecarrer l'hypotension.

Ophthalmologie

Fixation à l'uvéa

Les études menées chez les animaux montrent que le carvedilol se lie à la mélanine du canal uvéal. On ignore quelle portée ce phénomène peut avoir chez l'homme, mais on recommande d'effectuer des examens périodiques de la vue chez les patients qui prennent ce médicament.

Port de lentilles cornéennes

Les personnes qui portent des lentilles cornéennes doivent tenir compte du fait que le carvedilol peut diminuer la sécrétion lacrymale.

Considérations périopératoires

Étant donné que le carvedilol et les anesthésiques ont des effets inotropes négatifs et vasodilatateurs synergiques, une hypotension profonde peut se produire durant l'anesthésie. Par conséquent, s'il faut poursuivre l'administration de carvedilol durant la période périopératoire, il faut être particulièrement prudent si l'on emploie un agent qui déprime le myocarde.

Fonction rénale

L'emploi du carvedilol chez les insuffisants cardiaques a, dans de rares cas, entraîné une insuffisance et une détérioration aiguës de la fonction rénale, probablement en raison d'une affection prérénale. Il semble que les patients exposés à ce problème soient ceux qui souffrent de basse pression (PS systolique < 100 mg Hg), de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire diffuse, ou encore d'insuffisance rénale sous-jacente. À l'arrêt du traitement, la fonction est redevenue ce qu'elle était auparavant. On recommande toutefois de surveiller la fonction rénale des patients pareillement exposés lorsqu'on augmente la posologie de **TEVA-CARVEDILOL**, et d'interrompre le traitement ou de réduire la posologie si une détérioration se manifeste (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Fonction respiratoire

Bronchospasme (p. ex. bronchite chronique ou emphysème)

En règle générale, les patients qui souffrent de maladie bronchospasmodique ne devraient pas recevoir de bêtabloquants (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Des patients souffrant de maladie bronchospasmodique ont été admis dans les essais cliniques menés chez les insuffisants cardiaques, mais sous réserve qu'ils pouvaient se passer de traitement

par voie orale ou par inhalation pour soulager leurs symptômes. Le carvédilol doit être employé avec prudence chez ces patients. Il faut bien suivre les recommandations posologiques et réduire la dose si des symptômes bronchospastiques se manifestent durant l'ajustement à la hausse.

Populations et états particuliers

Personnes âgées : Les études pharmacocinétiques montrent que l'ASC et le t_{max} du carvédilol augmentent chez les personnes âgées. En effet, chez ces patients, les concentrations plasmatiques accusent une hausse d'environ 38 % par rapport aux valeurs observées chez les plus jeunes. Il faut donc être particulièrement prudent lorsqu'on ajuste la posologie chez les aînés (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Allaitement : Le carvédilol et/ou ses métabolites se retrouvent dans le lait maternel, aussi l'allaitement n'est-il pas recommandé durant l'administration de **TEVA-CARVEDILOL**.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du carvédilol n'ont pas été établies chez les enfants.

Femmes enceintes : Aucune étude clinique spécifique n'a été menée sur les effets du carvédilol durant la grossesse. Les bêtabloquants réduisent l'irrigation du placenta, ce qui peut entraîner le décès du fœtus *in utero* ou encore un accouchement prématuré. En outre, des effets secondaires peuvent se manifester chez le fœtus ou le nouveau-né, en particulier une hypoglycémie ou de la bradycardie. Le risque de complications cardiaques ou pulmonaires est également plus élevé durant les périodes néonatale et postnatale.

D'après les études menées auprès des animaux, le carvédilol n'est pas tératogène. Des cas d'embryotoxicité ont été observés, mais seulement dans le cas de lapines ayant reçu de fortes doses. On ne sait pas vraiment si ces manifestations peuvent avoir des conséquences chez l'homme.

TEVA-CARVEDILOL ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels surpassent les risques pour le fœtus.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Insuffisance cardiaque légère ou modérée — Essais contrôlés

Les effets indésirables ayant été signalés le plus fréquemment au cours de la phase à double insu des essais américains (*voir le tableau I*) menés chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère ou modérée traitée par le carvédilol ont été les étourdissements (32,4 %), la fatigue (23,9 %), la dyspnée (21,3 %), des infections des voies respiratoires supérieures (18,3 %), l'insuffisance cardiaque (15,3 %) et la douleur thoracique (14,4 %).

Durant la phase à double insu de six essais américains contrôlés par placebo, 22,4 % des patients sous carvédilol ont connu des effets secondaires jugés sérieux contre 31,8 % parmi les sujets

ayant reçu le placebo. Les effets secondaires les plus sérieux signalés avec le carvédilol ont été l'insuffisance cardiaque (5,6 %), la syncope (1,8 %), la bradycardie (1,6 %), l'hypotension (1,3 %), l'infarctus du myocarde (0,9 %), l'insuffisance rénale aiguë (0,8 %) et le bloc AV (0,7 %).

Parmi les 1202 patients ayant été répartis aléatoirement dans les groupes de traitement, la proportion de sujets ayant dû abandonner l'étude en raison d'effets secondaires s'est élevée à 5,4 % chez ceux qui recevaient le carvédilol et à 8,0 % chez ceux qui recevaient le placebo. Les principaux effets secondaires ayant entraîné l'abandon du traitement étaient la bradycardie, la fatigue, l'hypotension, les étourdissements et la dyspnée (*voir le **tableau I***).

Six décès ont été déplorés chez les 1319 patients admis dans la phase de dépistage (3 à 4 semaines) et 11 parmi les 1313 patients recevant la dose d'épreuve de carvédilol (2 à 4 semaines). Huit patients ont trépassé (carvédilol : 3/765; placebo : 5/437) alors qu'on augmentait la dose (2 à 6 semaines) et 47 autres sont décédés (carvédilol : 20/765; placebo : 27/437) durant la phase d'entretien (d'une durée allant jusqu'à 12 mois).

Le taux d'abandons dus à une aggravation de l'insuffisance cardiaque dans ces essais contrôlés américains se chiffre comme suit : 1,4 % (18/1313) des patients durant la phase d'épreuve (2 à 4 semaines), 0,9 % (7/765) des patients recevant le carvédilol et 0 % (0/437) des patients recevant le placebo durant la période d'augmentation de la dose (2 à 6 semaines), 0,7 % (5/765) des patients recevant le carvédilol et 2,3 % (10/437) des patients recevant le placebo durant la phase d'entretien (d'une durée allant jusqu'à 12 mois).

Certains patients (*voir le **tableau I***) ont présenté une aggravation de l'atteinte rénale, voire une insuffisance aiguë (9,5 % chez ceux qui recevaient le carvédilol et 7,6 % parmi ceux qui prenaient le placebo). Les patients les plus exposés à cette complication étaient ceux qui souffraient d'une insuffisance rénale préexistante, d'hypotension ou de myocardiopathie ischémique, ainsi que ceux qui avaient déjà souffert d'insuffisance rénale due aux inhibiteurs de l'ECA et ceux qui présentaient une maladie vasculaire diffuse ou des signes de sténose artérielle rénale.

Insuffisance cardiaque grave — Essais contrôlés

Les effets secondaires ayant été signalés le plus souvent avec le carvédilol lors d'un essai clinique mené chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave étaient des étourdissements (24,1 %), de l'hypotension (13,9 %) ainsi que des infections des voies respiratoires supérieures (*voir le **tableau II***). Dans cet essai, les patients ont reçu le carvédilol ou le placebo pendant une période médiane de 10,4 mois.

Effets indésirables du médicament observés pendant les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques

fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Insuffisance cardiaque légère ou modérée — Essais contrôlés

Dans six essais américains contrôlés par placebo, 1313 patients ont reçu des doses d'épreuve de carvedilol pendant 2 à 4 semaines. Parmi ces patients, 1202 ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement à double insu, l'un comprenant du carvedilol (n = 765), et l'autre, un placebo (n = 437). Et parmi les patients ayant reçu le carvedilol, 92,5 % ont signalé au moins un effet secondaire.

Parmi les patients ayant reçu le carvedilol au cours de la phase à double insu de ces essais, 24,3 % ont connu des effets secondaires jugés graves. Les plus fréquents étaient l'insuffisance cardiaque (2,9 %), la fatigue (2,2 %), des étourdissements (2,0 %), la dyspnée (1,8 %) et la syncope (1,7 %). Le **tableau I** présente les effets secondaires signalés chez les patients admis dans les essais américains contrôlés par placebo et atteints d'insuffisance cardiaque légère ou modérée. Il s'agit de manifestations indésirables de fréquence supérieure à 1 % survenues plus souvent chez les patients sous carvedilol que chez les patients sous placebo, peu importe la cause. Dans ces essais, les patients ont reçu le médicament ou le placebo pendant une durée médiane de 6,3 mois.

Tableau I — Effets indésirables (fréquence et abandon [%]) survenus plus fréquemment avec le carvedilol qu'avec le placebo chez les patients admis dans les essais américains contrôlés par placebo et atteints d'insuffisance cardiaque légère ou modérée (fréquence > 1 %, peu importe la cause; Abandon du traitement en raison d'effets secondaires)

	Effets indésirables		Abandons	
	Carvédilol (n = 765) Fréquence (%)	Placebo (n = 437) Fréquence (%)	Carvédilol (n = 765) Fréquence (%)	Placebo (n = 437) Fréquence (%)
Système nerveux autonome				
Hypersudation	2,9	2,1	-	-
Organisme entier				
Fatigue	23,9	22,4	0,7	0,7
Douleurs thoraciques	14,4	14,2	0,7	-
Douleurs	8,6	7,6	-	0,2
Lésions	5,9	5,5	-	-
Hausse du taux d'un médicament	5,1	3,7	-	,02
Œdème généralisé	5,1	2,5	-	-
Œdème déclive	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	-	-
Allergies	1,4	0,2	-	-
Mort subite	1,3	1,1	-	-
Malaises	1,3	0,7	-	-
Hypovolhémie	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

	Effets indésirables		Abandons	
	Carvédilol (n = 765) Fréquence (%)	Placebo (n = 437) Fréquence (%)	Carvédilol (n = 765) Fréquence (%)	Placebo (n = 437) Fréquence (%)
Hypertension	2,9	2,5	0,1	-
Bloc AV	2,9	0,5	-	-
Aggravation de l'angine de poitrine	2,0	1,1	-	-
Surcharge liquidienne	1,7	1,6	-	-
Hypotension orthostatique	1,2	0,2	-	-
Système nerveux central				
Étourdissements	32,4	19,2	0,4	-
Céphalées	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
Appareil digestif				
Diarrhée	11,8	5,9	0,3	-
Nausées	8,5	4,8	-	-
Douleurs abdominales	7,2	7,1	0,3	-
Vomissements	6,3	4,3	0,1	-
Méléna	1,4	1,1	-	-
Parodontite	1,3	0,7	-	-
Hématologie				
Thrombocytopénie	2,0	0,5	0,1	-
Diminution du temps de Quick	1,3	1,1	-	-
Purpura	1,3	0,2	-	-
Métabolisme				
Hyperglycémie	12,2	7,8	0,1	-
Gain pondéral	9,7	6,9	0,1	0,5
Goutte	6,3	6,2	-	-
Hausse de l'azote uréique du sang	6,0	4,6	0,3	0,2
Hausse de l'azote non protéique	5,8	4,6	0,3	0,2
Hypercholestérolémie	4,1	2,5	-	-
Déshydratation	2,1	1,6	-	-
Hypervolhémie	2,0	0,9	-	-
Hyperuricémie	1,8	1,6	-	-
Hypoglycémie	1,6	1,4	0,1	-
Augmentation de l'ALT	1,4	0,9	-	-
Hyponatrémie	1,3	1,1	-	-
Hausse de la phosphatase alcaline	1,2	1,1	-	-
Augmentation de l'AST	1,2	0,9	-	-
Glycosurie	1,2	0,7	-	-
Appareil locomoteur				
Dorsalgie	6,9	6,6	-	-
Arthralgie	6,4	4,8	0,1	0,2
Myalgie	3,4	2,7	-	-
Mécanismes de résistance				
Infections des voies respiratoires supérieures	18,3	17,6	-	-
Infections	2,2	0,9	-	-
Appareil reproducteur masculin				
Impuissance				

	Effets indésirables		Abandons	
	Carvédilol (n = 765) Fréquence (%)	Placebo (n = 437) Fréquence (%)	Carvédilol (n = 765) Fréquence (%)	Placebo (n = 437) Fréquence (%)
	1,7	0,9	-	-
Appareil respiratoire				
Sinusite	5,4	4,3	-	-
Bronchite	5,4	3,4	-	0,2
Pharyngite	3,1	2,7	-	-
Appareil urinaire				
Infections des voies urinaires	3,1	2,7	-	-
Hématurie	2,9	2,1	-	-
Anomalie de la fonction rénale	1,7	1,4	0,3	-
Albuminurie	1,6	1,1	-	-
Insuffisance rénale aiguë	1,2	0,5	0,3	-
Vue				
Anomalie de la vue	5	1,8	0,1	-

Outre les manifestations indésirables figurant dans le **tableau I**, les réactions suivantes se sont produites chez plus de 1 % des patients traités par le carvédilol, mais leur fréquence était supérieure ou égale à celle que l'on a observée chez les patients ayant reçu le placebo : asthénie, insuffisance cardiaque, flatulence, anorexie, dyspepsie, palpitations, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, extrasystoles, bilirubinémie, hyperkaliémie, arthrite, angine de poitrine, insomnie, dépression, amnésie, anémie, infections virales, dyspnée, toux, troubles respiratoires, pneumonie, rhinite, prurit, crampes dans les jambes.

Le **tableau I** présente les manifestations biochimiques indésirables signalées chez plus de 1 % des sujets. Parmi celles qui ont été signalées chez 0,1 à 1 % des sujets figurent une hausse des enzymes hépatiques (0,4 % des sujets souffrant d'insuffisance cardiaque congestive ont dû abandonner le traitement pour cette raison; voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique**), l'hypokaliémie, l'hypertriglycéridémie, l'anémie et la leucopénie.

Insuffisance cardiaque grave — Essais contrôlés

Au cours d'un essai clinique où l'on a comparé les effets du carvédilol administré à raison de 50 mg par jour avec ceux d'un placebo, 9,4 % des patients sous carvédilol (n = 1156) et 11,2 % des patients sous placebo (n = 1133) ont dû interrompre le traitement en raison d'effets secondaires.

Le **tableau II** présente les effets indésirables causés par quelque facteur que ce soit, dont la fréquence est supérieure à 1 % et qui se sont manifestés plus souvent avec le carvédilol qu'avec le placebo chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave, admis dans un essai multinational contrôlé par placebo.

Tableau II — Effets indésirables (fréquence et abandon [%]) survenus plus fréquemment avec le carvedilol qu'avec le placebo chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (fréquence > 1 %, peu importe la cause)

	Effets indésirables		Abandons	
	Carvédilol (n = 1156) Fréquence (%)	Placebo (n = 1133) Fréquence (%)	Carvédilol (n = 1156) Fréquence (%)	Placebo (n = 1133) Fréquence (%)
Organisme entier				
Asthénie	10,9	9,4	0,4	0,7
Infections	2,5	2,4	-	-
Dorsalgie	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 orthostatique	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	-
Nausées	3,8	3,3	-	0,1
Troubles gastro-intestinaux	1,6	1,1	0,1	0,1
Hématologie				
Anémie	2,4	2,0	-	-
Métabolisme et nutrition				
Gain pondéral	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
Hausse des taux de créatine	2,9	1,4	-	0,1
Diabète	2,0	1,7	-	-
Perte de poids	1,4	1,1	-	-
Augmentation de la GGT	1,3	1,1	-	-
Système nerveux				
Étourdissements	24,1	16,8	1,3	0,6
Céphalées	4,8	3,0	-	0,1
Paresthésie	1,7	1,4	-	-
Appareil respiratoire				
Infections 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	-
Intensification 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				
Vue brouillée	2,8	2,2	0,2	0,1
Appareil génito-urinaire				
Insuffisance rénale	1,6	1,3	0,1	-

D'autres manifestations se sont produites en sus de celles indiquées dans le **tableau II**. Moins nombreuses chez les patients sous carvédilol que chez les patients sous placebo ont été les manifestations cardiovasculaires suivantes, survenues chez ≤ 2 % des sujets : mort subite, fibrillation auriculaire, douleurs thoraciques, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque, angiopathie périphérique, angine de poitrine instable et tachycardie ventriculaire. D'autres manifestations, d'incidence ≥ 2 % cette fois, ont également été moins fréquentes chez les patients sous carvédilol. Telles ont été les douleurs abdominales, les douleurs dans les membres, l'hypokaliémie, l'œdème pulmonaire, la pneumonie, la dysfonction rénale et des infections des voies urinaires.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) observés au cours des essais cliniques

Hypertension et insuffisance cardiaque — Essais ouverts et contrôlés

Les effets secondaires suivants, signalés au cours des essais ouverts et contrôlés menés de par le monde, sont jugés comme étant des effets possiblement ou probablement liés au carvédilol. Leur fréquence chez les patients souffrant d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque était $> 0,1$ % à ≤ 1 %.

Appareil cardiovasculaire : Ischémie périphérique, tachycardie.

Système nerveux (central et périphérique) : Hypocinésie.

Organisme en général : Douleurs sous-sternales, œdème.

Troubles psychiatriques : Troubles du sommeil, aggravation de la dépression, troubles de la concentration, pensées anormales, rêves morbides, labilité émotionnelle.

Appareil respiratoire : Asthme.

Appareil reproducteur masculin : Diminution de la libido.

Peau et annexes : Prurit, éruptions érythémateuses, maculopapuleuses, psoriasiformes, photosensibilité.

Organe des sens : Acouphène.

Appareil urinaire : Pollakiurie.

Système nerveux autonome : Xérostomie, sudation accrue.

Métabolisme et nutrition : Diabète.

Potentiellement importants, les effets secondaires suivants, signalés dans les essais ouverts et contrôlés menés dans divers pays, ont été jugés comme étant possiblement ou probablement liés au carvédilol : bloc AV complet, bloc de branche, ischémie myocardique, troubles vasculaires

cérébraux, convulsions, migraine, névralgie, parésie, réaction anaphylactoïde, alopecie, dermatite exfoliative, amnésie, hémorragie gastro-intestinale, bronchospasme, œdème pulmonaire, diminution de l'ouïe, alcalose respiratoire, diminution des HDL, pancytopenie et lymphocytes atypiques. Leur incidence, chez les patients souffrant d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque était $\leq 0,1$ %.

Effets indésirables observés durant la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du produit : rares cas d'anémie aplasique et de réactions cutanées graves (syndrome de Stevens Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe), observés uniquement par suite de l'administration de carvédilol en concomitance avec d'autres agents associés à cet effet. Des cas d'incontinence urinaire (résolutifs à l'arrêt du traitement) chez la femme et de pneumopathie interstitielle ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P₄₅₀ : Comme le carvédilol subit un important métabolisme oxydatif, les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées chez les patients qui prennent des inhibiteurs ou des inducteurs du cytochrome P₄₅₀, ce qui commande une certaine vigilance. L'administration préalable de *rifampine* (600 mg par jour pendant 12 jours) entraîne une diminution d'environ 70 % de l'ASC et de la C_{max} du carvédilol après administration d'une dose unique par voie orale. L'administration concomitante de carvédilol et de *cimétidine* (1000 mg/jour) entraîne une augmentation de 30 % de la valeur médiane de l'ASC du carvédilol. Malgré que la clairance orale soit réduite, les concentrations plasmatiques de pointe restent les mêmes, en raison apparemment d'une diminution du taux d'absorption.

On n'a pas étudié les interactions entre le carvédilol et les inducteurs puissants du CYP2D6 (comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine ou la propafénone), mais ces agents devraient faire augmenter les taux sanguins de l'énantiomère R(+) du carvédilol. L'analyse rétrospective des effets indésirables observés dans les essais cliniques montre que durant la hausse de la posologie, la fréquence des étourdissements est plus élevée chez les sujets qui sont des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6, probablement en raison des effets vasodilatateurs causés par l'énantiomère R(+), doté de propriétés alpha-sympatholytiques et présent en concentrations plus élevées (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et cas particuliers – Polymorphisme génétique*).

Interactions médicamenteuses

Antihypertenseurs : En raison d'effets additifs, l'administration concomitante de **TEVA-CARVEDILOL** et d'antihypertenseurs ou d'agents qui ont des effets secondaires hypotenseurs peut produire une chute exagérée de la pression sanguine.

Agents entraînant un appauvrissement des catécholamines : Il faut surveiller de près les signes d'hypotension ou de bradycardie marquée chez les patients qui prennent à la fois un bêtabloquant et un agent susceptible de faire chuter les taux de catécholamines (p. ex. *réserpine* et *IMAO*).

Antiarythmiques et bloqueurs des canaux calciques : L'administration concomitante de carvédilol et d'antiarythmiques ou de bloqueurs des canaux calciques susceptibles de ralentir la conduction cardiaque — comme le diltiazem ou le vérapamil — a donné lieu à quelques cas isolés de troubles de la conduction (compromettant rarement toutefois l'hémodynamie). Comme c'est le cas avec d'autres agents qui bloquent les récepteurs β -adrénergiques, on recommande de surveiller l'ÉCG et la pression sanguine si l'on administre **TEVA-CARVEDILOL** par voie orale avec un antiarythmique qui ralentit la conduction ou avec un bloqueur des canaux calciques s'apparentant au *vérapamil* ou au *diltiazem*.

Digoxine : La concentration maximale de digoxine augmente d'environ 30 % et la concentration minimale à l'équilibre d'environ 15 % lorsque ce médicament est administré en concomitance avec du carvédilol. En outre, comme ces deux médicaments ralentissent la conduction AV, on recommande de suivre de plus près les taux de *digoxine* lorsqu'on amorce un traitement par **TEVA-CARVEDILOL**, lorsqu'on en ajuste la posologie ou lorsqu'on l'interrompt.

Clonidine : L'administration concomitante de clonidine peut accentuer l'hypotension et la bradycardie produites par les agents qui bloquent les récepteurs β -adrénergiques. Lorsqu'on doit mettre fin à un tel traitement concomitant, il faut d'abord interrompre l'administration du bêtabloquant, puis, après plusieurs jours, diminuer graduellement la posologie de la clonidine.

Cyclosporine : Une augmentation modeste de la concentration minimale moyenne de cyclosporine a été observée à la suite de l'administration de carvédilol chez 21 greffés du rein présentant un phénomène de rejet vasculaire. Afin que les concentrations demeurent dans la zone thérapeutique, on a dû réduire la dose de cyclosporine d'environ 20 % en moyenne chez quelque 30 % des patients. Aucun ajustement posologique n'a été nécessaire chez les autres. Comme l'ajustement posologique varie grandement d'un sujet à l'autre, on recommande de surveiller étroitement les concentrations de cyclosporine après le début du traitement, la dose de cyclosporine devant être, le cas échéant, ajustée en conséquence.

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

Nitroglycérine : On n'a pas étudié les effets de l'administration conjointe de carvédilol et de nitroglycérine. En raison toutefois du blocage β -adrénergique qu'il produit, le carvédilol pourrait atténuer la tachycardie réflexe engendrée par la nitroglycérine. L'emploi de carvédilol en concomitance avec la nitroglycérine chez les patients qui souffrent d'angine de poitrine peut entraîner une chute plus prononcée de la pression sanguine.

Insuline et hypoglycémiants oraux : Les agents qui ont des propriétés β -adréno-lytiques peuvent augmenter les effets hypoglycémiants de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux. Par conséquent, on recommande de procéder à des mesures régulières de la glycémie chez les patients qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux lors d'un traitement par le carvedilol.

Antidépresseurs tricycliques : On n'a pas étudié les effets de l'administration conjointe de carvedilol et d'antidépresseurs tricycliques. Cependant, comme on a déjà observé une augmentation de la fréquence de tremblements à la suite de l'administration conjointe d'antidépresseurs tricycliques et d'agents appartenant à la même classe que le carvedilol, on ne peut garantir l'absence d'interaction médicamenteuse.

Warfarine : Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de carvedilol (à raison de 12,5 mg deux fois par jour pendant 7 jours) n'a pas modifié l'augmentation du temps de Quick à l'équilibre produite par la warfarine, non plus que la pharmacocinétique de chacun des énantiomères de la warfarine.

Interactions médicament-aliments

Jus de pamplemousse : Après administration simultanée d'une dose unique de 25 mg avec 300 mL de jus de pamplemousse (un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP1A2), l'ASC du carvedilol accuse une augmentation d'environ 16 % par rapport à la valeur observée lorsque l'administration s'accompagne de 300 mL d'eau.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Non seulement la posologie doit-elle être personnalisée, mais un médecin expérimenté dans le traitement de l'insuffisance cardiaque doit suivre le patient de près au début du traitement ainsi que lorsque la dose est augmentée.

Avant de commencer un traitement par TEVA-CARVEDILOL, le patient doit être cliniquement stable depuis 4 semaines.

En outre, il doit prendre des doses stables d'un diurétique et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, avec ou sans agent digitalique. Dans les essais cliniques, tous

les patients prouvés d'avoir bénéficié recevaient ces médicaments, sauf en cas d'intolérance aux IECA.

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose initiale de **TEVA-CARVEDILOL** recommandée est de 3,125 mg deux fois par jour pendant deux semaines. Si cette dose est tolérée, elle peut alors être portée à 6,25, puis à 12,5 et enfin à 25 mg deux fois par jour à intervalles successifs d'au moins 2 semaines. La dose d'entretien doit être la dose la plus élevée que le patient tolère. La dose maximale recommandée est de 25 mg deux fois par jour. La posologie de **TEVA-CARVEDILOL** ne doit pas être augmentée tant que les symptômes de vasodilatation ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ne se sont pas stabilisés.

Le patient doit être averti de ce qu'au début du traitement, il peut éprouver des étourdissements ou une sensation de tête légère dans les deux heures suivant l'administration, de même que, dans une moindre mesure, lorsqu'on augmente la posologie. Dans de rares cas, une syncope peut survenir. Durant ces périodes, le patient doit donc éviter de conduire ou d'effectuer des tâches au cours desquelles la manifestation de ces symptômes pourrait le mettre en danger. De plus, **TEVA-CARVEDILOL** doit être pris avec de la nourriture, afin d'en ralentir la vitesse d'absorption et de réduire la fréquence d'hypotension orthostatique, en particulier durant la hausse de la posologie. Les symptômes hypotensifs requièrent rarement un traitement, mais il peut être utile d'administrer **TEVA-CARVEDILOL** et l'inhibiteur de l'ECA séparément ou de réduire temporairement la dose de l'inhibiteur de l'ECA.

Avant de l'entreprendre, il faut soupeser soigneusement les risques et les avantages d'un traitement par le carvédilol chez les insuffisants cardiaques stables dont la fréquence cardiaque est inférieure à 68 battements par minute, car les effets de ce médicament n'ont pas été évalués chez ces patients (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Avant d'augmenter la dose de carvédilol, il est recommandé de rencontrer le patient et de vérifier s'il présente des symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, de vasodilatation (étourdissements, sensation de tête légère, hypotension symptomatique) ou de bradycardie, afin de déterminer s'il peut toujours tolérer **TEVA-CARVEDILOL**. En cas d'aggravation passagère de l'insuffisance cardiaque, on pourra augmenter la dose de diurétiques, diminuer la dose de **TEVA-CARVEDILOL** ou, au besoin, interrompre l'administration de **TEVA-CARVEDILOL**. Les symptômes de vasodilatation, comme les étourdissements, la sensation de tête légère ou l'hypotension peuvent répondre à une diminution de la dose de diurétiques. Si ces mesures ne soulagent pas les symptômes, alors la dose de **TEVA-CARVEDILOL** doit être réduite. Si la dose de **TEVA-CARVEDILOL** a déjà été réduite, on ne l'augmentera de nouveau que si les symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et de vasodilatation sont demeurés stables pendant 2 semaines. Si l'augmentation de la dose s'est avérée problématique au début, cela ne signifie pas qu'on doive abandonner toute tentative ultérieure de reprendre le traitement ou d'augmenter la dose, mais il faudra alors faire preuve de prudence. Si le patient qui souffre d'insuffisance cardiaque congestive présente des symptômes de bradycardie (fréquence cardiaque inférieure à 55 battements/min), il faut réduire la dose de **TEVA-CARVEDILOL**, voire interrompre le traitement.

Personnes âgées

La fréquence et la nature des effets indésirables observées chez les personnes de 65 ans ou plus étaient semblables à celles notées chez les plus jeunes. Les concentrations plasmatiques de carvédilol étaient cependant plus élevées chez les aînés que chez les plus jeunes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Par conséquent, même si la dose initiale qu'a reçue une personne âgée est égale à celle qu'a reçue un patient plus jeune, l'augmentation posologique requiert davantage de prudence et la dose quotidienne totale, une fois l'augmentation terminée, peut être plus petite dans le cas de la personne âgée que dans le cas d'un patient plus jeune.

Insuffisance hépatique

TEVA-CARVEDILOL est contre-indiqué chez les personnes qui ont des symptômes cliniques manifestes d'hépatopathie (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Les personnes qui souffrent d'insuffisance hépatique moins prononcée peuvent présenter des manifestations plus fréquentes de vasodilatation et de blocage des récepteurs β -adrénergiques (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Par conséquent, même si la dose initiale administrée à une personne souffrant d'insuffisance hépatique est la même que celle administrée aux autres patients, l'augmentation posologique requiert davantage de prudence chez celle-ci et la dose quotidienne totale, une fois l'augmentation terminée, peut être plus petite dans le cas du patient souffrant d'insuffisance hépatique que dans celui des autres patients.

Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont déjà été observés chez certains patients ayant reçu du carvédilol, en particulier chez ceux qui présentaient un état sous-jacent (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Par conséquent, même si la dose initiale de **TEVA-CARVEDILOL** est la même chez un insuffisant rénal que chez les autres patients, l'augmentation posologique requiert davantage de prudence. La fonction rénale (azote uréique du sang et créatinine) de ces patients doit être évaluée de manière appropriée et, dans le cas où elle se serait détériorée, il pourrait être nécessaire, soit de réduire la dose de **TEVA-CARVEDILOL**, soit de mettre fin au traitement.

Interruption du traitement

La dose de **TEVA-CARVEDILOL** doit être réduite graduellement, sur une période d'environ 2 semaines si possible, et le patient doit être observé de près (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interruption brusque du traitement*).

SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été signalés avec le carvédilol seul ou en association avec d'autres agents. Dans certains de ceux-ci, les quantités ingérées dépassaient les 1000 mg. Les signes cliniques observés en pareille situation comprenaient une diminution de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque. Les victimes ont pu récupérer après avoir reçu un traitement de soutien standard.

En raison des propriétés pharmacologiques de carvédilol, le surdosage accidentel ou intentionnel peut donner lieu à une hypotension grave, une bradycardie importante, une insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique ou un arrêt cardiaque. Il peut également se produire une détresse respiratoire, un bronchospasme, des vomissements, une perturbation de la conscience et des convulsions généralisées.

Les patients victimes de surdosage de carvédilol doivent être placés en supination, les jambes surélevées. Pour éliminer le produit, il peut être utile d'effectuer un lavage gastrique ou d'induire le vomissement à l'aide d'un agent pharmacologique peu après l'ingestion. Le carvédilol ne s'élimine pas par hémodialyse. Outre ces mesures générales, il faut surveiller les signes vitaux du patient, dans le cadre de soins intensifs, avec surveillance continue au besoin.

Les mesures de soutien additionnelles suivantes peuvent être également utiles.

En cas d'hypotension excessive, administrer un vasopresseur, comme la norépinéphrine, et surveiller constamment la circulation. En cas d'insuffisance cardiaque, administrer un agent digitalique et un diurétique et, au besoin, de la dopamine ou de la dobutamine.

En cas de bradycardie excessive, administrer de 0,5 à 2 mg d'atropine par voie i.v. De plus, l'administration, initialement, de 1 à 10 mg de glucagon i.v. sur une période initiale de 30 secondes, suivie d'une perfusion continue de 2 à 2,5 mg/h s'est avérée efficace dans les cas d'hypotension ou de bradycardie causées par un surdosage massif de bêtabloquants. La pose d'un stimulateur cardiaque peut être nécessaire si la bradycardie ne cède pas au traitement pharmacologique.

En cas de bronchospasme, administrer soit un sympathicomimétique β (en aérosol ou par voie intraveineuse), soit de l'aminophylline i.v.

Si la victime a des convulsions, on recommande une injection intraveineuse lente de diazépam ou de clonazépam.

À NOTER : En cas d'intoxication grave s'accompagnant de symptômes de choc, le traitement doit être administré pendant une période suffisamment longue, c'est-à-dire une période qui tient compte de la demi-vie d'élimination du carvédilol, qui est de 7 à 10 heures.

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TEVA-CARVEDILOL (carvédilol) est un agent pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive. C'est un mélange racémique qui possède la propriété conjointe de bloquer les récepteurs β -adrénergiques et de produire une vasodilatation. L'énantiomère S(-) est en effet

responsable du blocage non sélectif des récepteurs β -adrénergiques, tandis que chacun des énantiomères R(+) et S(-) bloque à parts égales les récepteurs α_1 -adrénergiques. Le carvedilol ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque. Il est 10 fois plus actif sur les récepteurs β -adrénergiques que sur les récepteurs α_1 -adrénergiques.

L'administration aiguë de carvedilol produit une diminution de la résistance vasculaire périphérique, ce qui entraîne une chute de la pression sanguine générale, dont la médiation procède principalement du blocage sélectif des récepteurs α_1 -adrénergiques. Le blocage des récepteurs β -adrénergiques, quant à lui, prévient la tachycardie réflexe, aussi la fréquence cardiaque nette du cœur diminue-t-elle ou demeure-t-elle inchangée. Le blocage des récepteurs β -adrénergiques produit par le carvedilol entraîne également une diminution de la libération de rénine.

Aucun mécanisme n'a été établi qui explique les bienfaits du carvedilol dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive.

Pharmacodynamie

Une réduction importante de la pression sanguine générale, de la pression artérielle pulmonaire, de la pression capillaire pulmonaire bloquée et de la fréquence cardiaque a été observée dans deux études ayant comparé les effets hémodynamiques aigus du carvedilol avec les paramètres cardiaques initiaux de patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Les effets initiaux du carvedilol sur le débit cardiaque, l'index systolique et la résistance vasculaire systémique étaient faibles et variables.

En ce qui a trait aux effets hémodynamiques chroniques (12 à 14 semaines), le carvedilol produit une réduction importante de la pression sanguine générale, de la pression artérielle pulmonaire, de la pression intra-auriculaire droite, de la résistance vasculaire systémique et de la fréquence cardiaque, tout en augmentant l'index systolique.

Pharmacocinétique

Tableau III — Sommaire des paramètres pharmacocinétiques moyens du carvedilol mesurés chez de jeunes volontaires en bonne santé ayant reçu une dose unique du médicament

C_{\max}^* (ng/mL)	$t_{1/2}^*$ (h)	ASC_{0-t}^* (ng•h/mL)	Clairance [§] (mL/min)	Vd_{eq}^{\S} (L)
60 – 75	7 – 10	220 – 330	497 – 718	115
* Dose orale de 25 mg. § Administration par voie intraveineuse.				

Absorption : Rapidement absorbé après l'administration orale, le carvedilol atteint des concentrations plasmatiques de pointe une heure après la prise chez les sujets à jeun. Malgré qu'il soit bien absorbé, le carvedilol subit un métabolisme de premier passage important, aussi sa biodisponibilité absolue n'est-elle que d'environ 25 % à 35 %.

Les concentrations plasmatiques obtenues sont proportionnelles à la dose administrée. Comme en témoigne le temps qu'il faut alors pour atteindre la concentration plasmatique maximale (environ 2,3 heures), la vitesse d'absorption diminue lorsque le médicament est administré avec de la nourriture, mais cela ne modifie pas tellement la biodisponibilité.

Distribution : Le carvedilol est très lié aux protéines plasmatiques (> 98 %), principalement à l'albumine. La liaison du carvedilol aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration à l'intérieure de la zone thérapeutique. Le carvedilol est un composé basique lipophile dont le volume de distribution à l'équilibre est d'environ 115 L.

Métabolisme : Après administration orale, la demi-vie d'élimination terminale apparente du carvedilol est de 7 à 10 heures en moyenne. Sa clairance plasmatique est de 500 à 700 mL/min. Le carvedilol subit un métabolisme important, principalement par l'intermédiaire des isoenzymes CYP2D6 et CYP2C9 du cytochrome P₄₅₀ qui le conjuguent à l'acide glucuronique et en oxydent le noyau aromatique, aussi moins de 2 % de la dose est-elle excrétée telle quelle dans l'urine. Les métabolites, eux, sont principalement excrétés dans les fèces, par l'intermédiaire de la bile.

Excrétion : L'élimination se fait surtout par voie biliaire, le produit étant excrété principalement dans les fèces. Une petite fraction du produit cependant est excrétée par voie rénale sous forme de métabolites divers.

Le métabolisme de premier passage du carvedilol est stéréosélectif. En effet, après administration orale du produit à des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique de l'énantiomère R(+) est environ 2 à 3 fois plus élevée que celle de l'énantiomère S(-). En outre, la demi-vie d'élimination terminale apparente moyenne de l'énantiomère R(+) est de 5 à 9 heures, alors que celle de l'énantiomère S(-) est de 7 à 11 heures.

Le carvedilol possède au moins cinq métabolites actifs : le desméthylcarvedilol, le 4'-hydroxyphénylcarvedilol, le 5'-hydroxyphénylcarvedilol, le 1-hydroxycarbazoylcarvedilol et le 8-hydroxycarbazoylcarvedilol. Chacun de ces métabolites possède deux énantiomères ayant chacun une activité relative différente envers les récepteurs α -adrénergiques et β -adrénergiques. Les concentrations plasmatiques de ces métabolites sont 10 à 50 fois plus petites que celles du composé parent, c'est pourquoi, même s'ils sont plus puissants (ou au moins aussi puissants) que le carvedilol lui-même, leur teneur est si faible dans la circulation, que leur effet ne pourrait être qu'inférieur à celui du carvedilol, ou à tout le moins, il ne saurait le dépasser.

Populations et cas particuliers

Personnes âgées : En moyenne, l'ASC du carvedilol est 38 % plus élevée chez les personnes âgées (65 à 76 ans) que chez les sujets plus jeunes (18 à 43 ans). Qui plus est, pour chacun des énantiomères R(+) et S(-), cette augmentation est respectivement de 23 % et 50 %. Les variations de la C_{max} sont moins importantes, cette dernière affichant une augmentation d'environ 8 % à 17 % chez les personnes âgées par rapport aux sujets plus jeunes. Le t_{max} ne semble pas être affecté. Bien que la demi-vie d'élimination terminale du carvedilol soit semblable chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes, la baisse initiale des concentrations plasmatiques semble se produire plus lentement chez ceux qui ont pris de l'âge, ce qui donne à penser que la

clairance générale du carvédilol est plus faible chez ces sujets (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Insuffisance hépatique : La biodisponibilité absolue du carvédilol est 4 fois plus élevée chez les cirrhotiques que chez les sujets en bonne santé; en effet, après administration du produit par voie orale, la valeur médiane de la C_{max} et de l'ASC est 4 à 7 fois plus élevée chez les patients souffrant d'hépatopathie que chez les personnes saines (*voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Insuffisance rénale : Bien que le carvédilol soit principalement métabolisé par le foie, on observe une augmentation des concentrations plasmatiques chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale. En effet, si l'on compare les ASC, on constate une augmentation relative d'environ 40 % à 50 % des concentrations plasmatiques de carvédilol chez les hypertendus souffrant d'insuffisance rénale modérée ou grave par rapport à des hypertendus témoins jouissant d'une fonction rénale normale. L'étendue de l'ASC était cependant la même dans chacun des groupes. La C_{max} a quant à elle moins varié, une augmentation de seulement 12 % à 26 % environ ayant été observée chez les insuffisants rénaux.

La pharmacocinétique du carvédilol n'est pas modifiée par l'hémodialyse.

Patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive : Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, les concentrations plasmatiques à l'équilibre du carvédilol et de ses énantiomères augmentent proportionnellement à la dose administrée dans l'intervalle de 6,25 à 50 mg *bid*. Comparativement à celles des volontaires sains, l'ASC et la C_{max} moyennes du carvédilol et de ses énantiomères observées chez les insuffisants cardiaques de classe IV présentent une augmentation de 50 % à 100 % par rapport aux valeurs normales. La demi-vie d'élimination terminale apparente du carvédilol est semblable chez ces sujets et chez les sujets en bonne santé.

Polymorphisme génétique : La pharmacocinétique du carvédilol est influencée par le polymorphisme génétique. En effet, chez les personnes qui métabolisent peu la débrisoquine (c.-à-d. qui présentent un déficit en CYP2D6), les concentrations plasmatiques de l'énantiomère R(+) sont 2 à 3 fois plus élevées que chez les personnes qui le métabolisent abondamment. Par contre, les taux d'énantiomère S(-) n'augmentent que de 20 % à 25 % chez les métaboliseurs lents, ce qui indique que le S(-)-carvédilol est moins métabolisé par le CYP2D6 que le R(+)-carvédilol. La pharmacocinétique de chacun des énantiomères du carvédilol ne semble pas différente chez les personnes qui métabolisent peu la S-méphénytoïne (c.-à-d. qui présentent un déficit en CYP2C19).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés **TEVA-CARVEDILOL** doivent être conservés à la température ambiante, soit entre 15 °C et 30 °C, dans un contenant fermé hermétiquement, ou distribués dans un flacon opaque bien fermé. Protéger de l'humidité excessive.

Étant donné que la lumière altère la couleur des comprimés, ceux-ci doivent être conservés dans un contenant opaque.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation des formes pharmaceutiques

TEVA-CARVEDILOL est offert en comprimés pelliculés ovales biconvexes blancs de 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg portant tous les lettres « rph » gravées d'un côté, l'autre côté présentant respectivement les marques « 284W », « 284X », « 284Y » et « 284Z ».

TEVA-CARVEDILOL est offert en flacons de PEHD muni d'un bouchon de plastique orange contenant 100 comprimés.

Composition

Outre l'ingrédient actif, chaque comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, copolyvidone, crospovidone, dioxyde de titane, lactose monohydraté, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

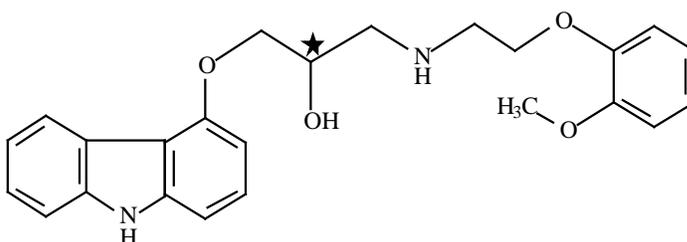
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Carvédilol

Dénomination systématique : (±)-1-(9*H*-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-méthoxyphénoxy)éthyl]amino]-2-propanol

Formule et masse moléculaires : C₂₄H₂₆N₂O₄; 406,49 g/mol

Formule développée :



* Carbone asymétrique

Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé (légèrement jaunâtre).

Mélange racémique insoluble dans l'eau, mais soluble dans le chloroforme, l'éthanol, l'acétone, l'éther, le DMF et le méthanol. Point de fusion : 115,0 °C-116,5 °C. pK_a : 7,7-7,9 (25 °C).

ESSAIS CLINIQUES

Dans le cadre d'un programme multicentrique américain visant à déterminer la tolérabilité du carvedilol, 1197 patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive stable (classe II à IV de la NYHA) ont reçu de faibles doses de carvedilol (3,125 ou 6,25 mg deux fois par jour) pendant 2 à 4 semaines. Parmi ces patients, 1094 ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement à double insu, l'un comprenant du carvedilol ($n = 696$), l'autre, un placebo ($n = 398$). Ils ont ensuite été intégrés chacun selon sa tolérance initiale à l'effort dans une étude parmi quatre visant spécifiquement à déterminer le taux de mortalité globale. La durée moyenne du traitement au cours de ce programme était de 6,5 mois. Les patients admis à ce programme souffraient d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique due ou non à une myocardiopathie ischémique et présentaient une fraction d'éjection inférieure ou égale à 35 %. Tous ces patients ont reçu un traitement classique, c.-à-d. comprenant un diurétique et, à condition de le tolérer, un inhibiteur de l'ECA avec ou sans digoxine.

Si l'on s'en tient à la population qu'on avait l'intention de traiter, le taux de mortalité observé dans ce programme était de 3,2 % chez les patients sous carvedilol et de 7,8 % chez les patients sous placebo. Cela représente donc une réduction du risque relatif de 65 % (IC₉₅ % : 39 % – 80 %, $p = 0,001$). L'administration de carvedilol a été associée à une réduction significative du risque relatif de décès dû à une insuffisance progressive de la pompe cardiaque (81 %, $p = 0,001$) et du risque relatif de mort subite (56 %, $p = 0,033$). Le taux d'hospitalisations en raison de problèmes cardiovasculaires a été de 13 % dans le cas des patients sous carvedilol et de 21 % dans celui des patients sous placebo. La réduction du risque relatif de complications cardiovasculaires était par ailleurs de 36 % (IC₉₅ % : 14 % – 53 %, $p = 0,004$).

Au cours de l'intervalle séparant l'entrée dans ce programme multicentrique américain et le point d'aboutissement des 4 études de phase III contrôlées par placebo, les patients sous carvedilol ont vu leur insuffisance cardiaque changer de classe NYHA, ce qui témoigne de l'amélioration du bien-être que procure ce médicament. Si l'on stratifie les sujets en fonction du protocole et de la classification initiale, on constate qu'il existe, entre les deux groupes, une différence globale significative ($p < 0,001$) quant à la répartition des sujets. En outre, comme l'indiquent les évaluations globales faites par les patients eux-mêmes et les médecins au cours des études de phase III, 78 % des patients sous carvedilol signalent une amélioration de leur état comparativement à 63 % dans le cas des patients sous placebo ($0,001 \leq p \leq 0,032$ pour les 4 études). La tolérance à l'effort cependant ne s'est pas améliorée.

Dans le cadre d'une étude d'envergure menée en Autriche et en Nouvelle-Zélande afin de déterminer la tolérabilité du carvedilol, 443 patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive stable (classe II à III de la NYHA) ont reçu de faibles doses de carvedilol (3,125 ou 6,25 mg deux fois par jour) pendant 2 à 4 semaines. Parmi ces patients, 415 ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement à double insu, l'un comprenant du carvedilol ($n = 207$), l'autre, un placebo ($n = 208$). La durée moyenne du traitement au cours de ce programme était de 16,1 mois. Les patients admis à ce programme souffraient d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique due ou non à une myocardiopathie ischémique et présentaient une fraction d'éjection inférieure ou égale à 45 %. Tous ces patients ont reçu un traitement classique, c.-à-d.

comprenant un diurétique et, à condition de le tolérer, un inhibiteur de l'ECA avec ou sans digoxine.

Si l'on s'en tient à la population qu'on avait l'intention de traiter, le taux de mortalité observé dans cette étude était de 10,1 % chez les patients sous carvedilol et de 13,9 % chez les patients sous placebo, ce qui représente une réduction non significative de 29 % du risque relatif (IC : 24 % – 59 %, $p = 0,231$). Le taux d'hospitalisations en raison de problèmes cardiovasculaires a été de 31 % dans le cas des patients sous carvedilol et de 40 % dans celui des patients sous placebo, ce qui représente une réduction de 28 % du risque relatif (IC_{95 %} : 1 % – 48 %, $p = 0,044$). Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes relativement à la tolérance à l'effort et au bien-être des patients — évalué selon la classification de la NYHA ou la *Specific Activity Scale*.

Dans l'essai COPERNICUS, 2289 patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement d'une durée maximale de 29 mois, le premier comprenant du carvedilol, le second, un placebo. Malgré la prise de diurétiques (99 %), d'un inhibiteur de l'ECA (89 %) et d'un digitalique (66 % parmi l'ensemble des sujets et 85 % parmi les Canadiens) pendant plus de deux mois, ces patients avaient des symptômes au repos ou dès le moindre effort et présentaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 25 % (20 % en moyenne). Ont été exclus de cette étude les patients dont l'insuffisance n'était pas associée à une dysfonction ventriculaire gauche, les patients ayant subi une transplantation cardiaque ou une cardioplastie ainsi que les patients souffrant d'angine instable, d'infarctus du myocarde, d'arythmies cardiaques déstabilisantes et ceux qui, dans le mois précédant l'étude, avaient reçu un inhibiteur des récepteurs α -adrénergiques (sauf en raison de prostatisme), un antagoniste du calcium ou un antiarythmique de classe I. Un comité chargé de veiller à l'innocuité de cette étude a mis fin à son déroulement après avoir constaté, au bout d'un suivi médian de 10,4 mois, une réduction de la mortalité totale (le point d'aboutissement primaire), qui est passée de 19,7 % par année-patient avec le placebo à 12,8 % par année-patient avec le carvedilol (réduction de 35 % du risque relatif; risque relatif approché de 0,65; IC_{95 %} : 0,52 – 0,81, p ajusté en fonction des analyses intérimaires : 0,0014). Les résultats sont résumés dans le tableau IV et la Figure 1.

Tableau IV — Résultats de l'essai COPERNICUS

Point d'aboutissement	Placebo (n = 1133)	Carvédilol (N = 1156)	Risque relatif approché (IC _{95 %})	Réduction du risque (%)	p (valeur nominale)
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 en raison de maladie CV	395	314	0,73 (0,63 – 0,84)	27	0,00002
Mortalité + hospitalisation en raison d'ICC	357	271	0,69 (0,59 – 0,81)	31	0,000004

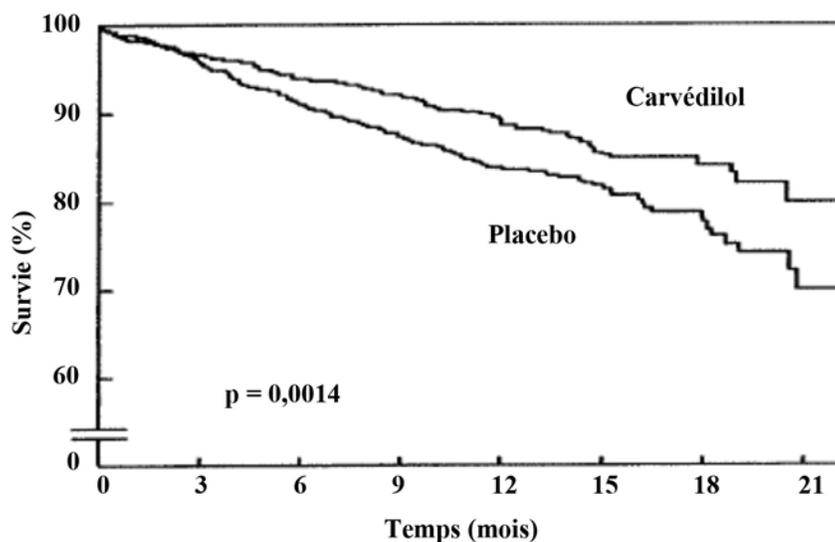


Figure 1. Taux de survie dans l'essai COPENICUS (intention de traitement).

Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau V ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de carvedilol à 25 mg, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à répartition aléatoire dans laquelle des volontaires de sexe masculin à jeun en bonne santé ont reçu une dose unique du médicament.

Tableau V — Résultats de l'étude de biodisponibilité comparative

Paramètres pharmacocinétiques du carvedilol (dose : 1 comprimé de 25 mg administré à jeun) mesurés dans l'étude de biodisponibilité comparative			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%) (IC ₉₀ %)
	TEVA-CARVEDILOL	Coreg ^{®‡}	
ASC _T (ng•h/mL)	214,69 245,26 (60,2)	196,39 225,73 (58,4)	109,32 (102,53 - 116,55)
ASC _∞ (ng•h/mL)	228,71 264,40 (64,8)	211,03 242,53 (57,9)	108,38 (101,21 - 116,06)
C _{max} (ng/mL)	71,26 75,82 (40,2)	60,98 64,50 (34,9)	116,86
t _{max} [†] (h)	0,75 (0,5-2,50)	0,75 (0,33-1,67)	—
t _{1/2} [*] (h)	6,99 (90,9)	7,35 (74,9)	—

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

‡ Les comprimés Coreg[®], fabriqués par GlaxoSmithKline inc., ont été achetés au Canada.

Conclusion : Le rapport entre la moyenne géométrique de la C_{\max} de **TEVA-CARVEDILOL** et celle de la C_{\max} du produit de référence canadien, Coreg[®], se situait entre 80 % et 125 % tant pour les données mesurées que pour les données corrigées en fonction de la puissance. Les limites de l'intervalle de confiance à 90 % dans lequel s'inscrit le rapport de la moyenne géométrique de l'ASC de **TEVA-CARVEDILOL** à la moyenne géométrique de l'ACS du produit de référence canadien se situent entre les valeurs acceptées de 80 % et 125 %, tant pour les données mesurées que pour les données corrigées en fonction de la puissance. Par conséquent, du point de vue de la C_{\max} et de l'ASC, les comprimés **TEVA-CARVEDILOL** à 25 mg sont jugés comme étant bioéquivalents aux comprimés Coreg[®] à 25 mg — produit de référence canadien.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les propriétés β -adréno-lytiques du carvédilol ont été mises en évidence dans les études menées chez l'homme et chez les animaux par le fait que 1) ce médicament réduit la tachycardie induite par l'exercice ou l'isoprotérénol et 2) il réduit la tachycardie orthostatique réflexe. Habituellement, on observe un effet β -adréno-lytique marqué dans l'heure qui suit l'administration d'une dose orale (à jeun). Le carvédilol n'est pas cardiosélectif, ne possède pas d'activité sympathicomimétique intrinsèque, mais il stabilise la membrane dans une certaine mesure.

Les propriétés α -adréno-lytiques du carvédilol ont été mises en évidence dans les études menées chez l'homme et chez les animaux par le fait que 1) ce médicament atténue la hausse de pression causée par la phényléphrine, mais non celle causée par l'angiotensine II, 2) il entraîne une vasodilatation et 3) il réduit la résistance vasculaire périphérique. L'action débute habituellement dans les 30 minutes qui suivent l'administration par voie orale (à jeun).

Les études *in vivo*, menées chez l'animal, et les études *in vitro*, menées chez l'homme, ont montré que le carvédilol possède des propriétés antioxydantes. À cet égard, certains métabolites du carvédilol sont 10 fois plus puissants que le composé parent, mais leur concentration plasmatique est 10 fois moindre. La partie carbazole est à l'origine de l'activité antioxydante (de puissance égale pour chacun des énantiomères), et le reste de la molécule, de l'activité β -adréno-lytique et vasodilatatrice. La portée clinique de l'activité antioxydante n'a pas été établie.

TOXICOLOGIE

Après 14 jours d'observation, la DL_{50} exprimée en mg/kg se chiffrait comme suit (n = 10 dans tous les groupes) :

Animal	Sexe	Voie orale	Voie IP (Intervalle)	Voie IV (Intervalle)
Souris	F	> 8000	363 (273 à 445)	36 (31 à 40)
Souris	M	> 8000	568 (419 à 787)	27 (21 à 33)
Rat	F	> 8000	769 (697 à 837)	25 (24 à 26)
Rat	M	> 8000	1244 (1044 à 1430)	27 (24 à 26)

Les décès sont presque tous survenus un ou deux jours après l'administration. Aucun signe clinique général n'a été observé chez les animaux ayant été traités par voie orale. Une apathie et un ptosis transitoires ont été observés chez les animaux ayant été traités par voie parentérale (sauf dans le cas de la voie intrapéritonéale).

Toxicité à long terme

Pendant 12 mois, on a administré du carvédilol par voie orale à raison de 0, 10, 30, 100 ou 300 mg/kg par jour en deux doses fractionnées à des chiens des deux sexes au nombre de 5 par groupe. On en a également administré par le biais de la nourriture à des rats des deux sexes au nombre de 30 par groupe, cette fois à raison de 30, 100 ou 300 mg/kg par jour pendant 12 mois et enfin, dans une autre étude, d'une durée de 18 mois, des rats des deux sexes au nombre de 30 par groupe ont reçu 10, 31, 89 ou 261 mg/kg par jour. Aucun effet toxique n'a été observé chez les chiens ayant reçu la dose de 10 mg/kg par voie orale, ni chez les rats ayant reçu la dose de 30 mg/kg. Ces doses ne produisant pas d'effet toxique sont, respectivement, 14 et 42 fois supérieures aux doses thérapeutiques considérées comme relativement élevées chez l'homme (en considérant une dose quotidienne de 50 mg chez un patient de 70 kg).

Tératologie

Les études portant sur la tératologie n'indiquent pas que le carvédilol soit tératogène. Dans les études sur la reproduction, l'administration de fortes doses de carvédilol a entraîné une diminution de la fécondité et une diminution générale du pouvoir reproducteur de la génération F₀ ainsi qu'un retard de croissance de la génération F₁. Ces effets secondaires sont considérés comme non spécifiques, en raison du fait que les parents ont reçu des doses de charge toxiques.

Pouvoir mutagène

Divers tests *in vitro* et *in vivo* ont été utilisés pour vérifier le pouvoir mutagène du carvédilol. Aucun d'entre eux n'a été positif.

Pouvoir carcinogène

Des études d'une durée de deux ans ont été entreprises chez des souris et des rats, afin de vérifier si le carvédilol est carcinogène. Ainsi, des souris des deux sexes au nombre de 50 par groupe ont reçu des doses quotidiennes de 20, 65 ou 200 mg/kg par le biais de la nourriture. À titre de témoins, des souris des deux sexes au nombre de 100 par groupe n'ont reçu aucun traitement. De même, des rats des deux sexes au nombre de 50 par groupe ont reçu des doses quotidiennes de 0, 200, 400, 800 ou 1600 mg/kg par le biais de leur alimentation. Ces concentrations correspondent à une posologie quotidienne initiale de 21,7, 43, 86,7 et 169,5 mg/kg. Or comme la teneur du carvédilol dans l'alimentation n'a pas varié tout au long des études et que les animaux ont pris du poids, la posologie quotidienne réelle à la fin des études n'était plus que de 9,5, 18,8, 38,1 et 74,7 mg/kg.

L'examen histopathologique des animaux de ces études a révélé que le carvédilol ne possède ni pouvoir tumorigène, ni pouvoir carcinogène.

RÉFÉRENCES

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, Colicci 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 Eng 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. Coreg[®] (comprimés de carvedilol), GlaxoSmithKline Inc., n° de contrôle 103117. Date de révision : 20 mars 2006.
12. Monographie de pms-Carvedilol, Pharmascience Inc., no de contrôle 190681. Date de révision : 20 mai 2016.

VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr^eTEVA-CARVEDILOL **Comprimés de carvédilol**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-CARVEDILOL**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé (ou médecin), et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements sur **TEVA-CARVEDILOL**.

À quoi TEVA-CARVEDILOL sert-il?

TEVA-CARVEDILOL est un médicament utilisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les adultes.

Comment TEVA-CARVEDILOL agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de TEVA-CARVEDILOL?

Ingrédient médicamenteux : carvédilol

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, copolyvidone, crospovidone, dioxyde de titane, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

TEVA-CARVEDILOL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

TEVA-CARVEDILOL est offert en comprimés pelliculés de 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-CARVEDILOL si :

- Il ne vous a pas été prescrit par votre médecin.
- Vous êtes allergique au carvédilol ou à l'un des ingrédients que renferme **TEVA-CARVEDILOL**.
- Vous avez une très forte insuffisance cardiaque qui nécessite une hospitalisation pour recevoir un traitement.
- Vous êtes asthmatique ou avez la respiration sifflante, une bronchite ou d'autres problèmes respiratoires.
- Votre rythme cardiaque est anormal et vous n'avez pas de stimulateur cardiaque permanent.
- Vous avez de graves problèmes cardiaques et votre cœur n'est pas capable de pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de votre corps.
- Vous avez une tension artérielle très faible.
- Vous avez un rythme cardiaque très faible.
- Vous avez des problèmes valvulaires cardiaques (maladie valvulaire obstructive primaire).
- Vous avez une maladie grave du foie.
- Vous avez des difficultés à prendre des décisions (ex. : vous êtes atteint de démence, vous êtes dépendant de l'alcool ou de drogues). N'utilisez pas **TEVA-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.

Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, adressez-vous à votre professionnel de la santé avant d'utiliser TEVA-CARVEDILOL. Mentionnez toute condition ou tout problème de santé, dont ce qui suit :

- Vous avez des antécédents de problèmes ou maladies cardiaques.
- Vous avez ou avez eu des problèmes de rein ou de foie.
- Vous avez une tension artérielle faible.
- Vous êtes enceinte ou envisagez d'être enceinte.
- Vous allaitez.
- Vous 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
- Vous avez des problèmes à la thyroïde.
- Vous avez le syndrome de Raynaud : **TEVA-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.
- Vous souffrez de psoriasis (plaques rouges et squameuses sur votre peau).
- Vous avez des problèmes de circulation sanguine au niveau des pieds et des jambes (maladie artérielle périphérique) : **TEVA-CARVEDILOL** peut aggraver vos symptômes.
- Vous souffrez de phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale).
- Vous avez des allergies ou réactions allergiques.
- Vous avez une intervention chirurgicale prévue au cours de laquelle vous serez anesthésié.
- Vous portez des lentilles de contact. **TEVA-CARVEDILOL** peut entraîner une sécheresse oculaire.

Autres mises en garde :

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

Allaitement : **TEVA-CARVEDILOL** peut passer dans le lait maternel. Par conséquent, ne prenez pas **TEVA-CARVEDILOL** si vous allaitez.

Conduite et utilisation de machines : Attendez de connaître comment vous réagissez au **TEVA-CARVEDILOL** avant d'effectuer des tâches nécessitant une attention particulière.

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

Faites examiner régulièrement votre vue lorsque vous prenez **TEVA-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 la dose, et c'est un signe que votre posologie doit être modifiée.

N'interrompez pas soudainement la prise de **TEVA-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 médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent avoir une interaction avec TEVA-CARVEDILOL sont les suivants :

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

Comment prendre TEVA-CARVEDILOL :

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

Prendre **TEVA-CARVEDILOL** :

- exactement comme il vous a été prescrit;
- chaque jour;
- deux fois par jour, à la même heure;
- avec de la nourriture.

Dose habituelle chez l'adulte :

Dose de départ : 3,125 mg, deux fois par jour, pendant 2 semaines

Dose maximale quotidienne : 25 mg, deux fois par jour

Il se peut que votre médecin vous prescrive une posologie différente, ou change graduellement votre dose selon votre réponse à **TEVA-CARVEDILOL**.

N'interrompez pas votre traitement par **TEVA-CARVEDILOL** sans consulter votre médecin au préalable. Cela pourrait être dangereux.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de comprimés **TEVA-CARVEDILOL**, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

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 **TEVA-CARVEDILOL**, communiquez avec votre professionnel de la santé. Ne reprenez **PAS** votre traitement de **TEVA-CARVEDILOL** sans avoir consulté votre professionnel de la santé.

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

Voici quelques-uns des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **TEVA-CARVEDILOL**. Si vous ressentez des effets secondaires non répertoriés dans cette liste, contactez votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section 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 secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre

Symptôme/ Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	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 à rester endormi		√	
Ralentissement du rythme cardiaque		√	
Nausées et vomissements		√	
Gonflement		√	
Prise de poids		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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.

Entreposage :

Conservez les comprimés au sec et à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Gardez-les à l'abri de la lumière et d'une humidité excessive. Gardez le contenant bien fermé.

Ne prenez pas ce médicament après sa date de péremption.

Rangez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-CARVEDILOL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 29 novembre 2019