

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr APO-CARVEDILOL

Comprimés de carvédilol

Comprimés de, 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg, Orale

USP

Agent Pour L'insuffisance Cardiaque Congestive

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
05 août 2003

Date de révision :
22 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280604

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2024-03
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée	2024-03

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Allaitement	14
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	15

8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	16
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques (< 1 %) ...	21
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
9.3	Interactions médicament-comportement	23
9.4	Interactions médicament-médicament	23
9.5	Interactions médicament-aliment	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	27
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action	28
10.2	Pharmacodynamie	28
10.3	Pharmacocinétique	28
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	31
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	31
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	32
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	32
14	ESSAIS CLINIQUES	32
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	32
15	MICROBIOLOGIE	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	36
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	37
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-CARVEDILOL (comprimés de carvedilol) est indiqué

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

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

APO-CARVEDILOL devrait être prescrit par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'APO-CARVEDILOL est contre-indiqué en cas de :

- insuffisance cardiaque décompensée nécessitant un traitement inotrope intraveineux par sympathicomimétiques
- asthme bronchique ou affection bronchospastique connexe (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- bloc cardiaque du 2e ou du 3e degré; maladie du sinus (sauf en présence de stimulateur cardiaque permanent)
- choc cardiogénique
- hypotension grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- bradycardie grave (voir [7 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 de carvedilol ou à un ingrédient de la formulation d'APO-CARVEDILOL, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Les bêtabloquants peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les comprimés de 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 APO-CARVEDILOL chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

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

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie de départ recommandée pour l'APO-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 d'APO-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, APO-CARVEDILOL devrait être pris avec des aliments afin d'en ralentir la vitesse d'absorption et de réduire ainsi l'incidence d'effets orthostatiques, particulièrement dans la phase d'augmentation de la dose. Les symptômes d'hypotension nécessitent rarement un traitement, mais il peut être utile de séparer la prise du APO-CARVEDILOL de celle de l'IECA ou de réduire temporairement la dose de l'IECA.

Les risques et avantages du de carvédilol dans l'insuffisance cardiaque stable chez les patients dont la fréquence cardiaque est inférieure à 68 battements/minute doivent être évalués soigneusement avant d'instaurer un traitement a l'APO-CARVEDILOL puisque le médicament n'a pas été étudié chez de tels patients (voir [7 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 a l'APO-CARVEDILOL. L'aggravation temporaire de l'insuffisance cardiaque peut être traitée en augmentant la dose de diurétique, en diminuant la dose d'APO-CARVEDILOL ou, si nécessaire, en interrompant le traitement par APO-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 d'APO-CARVEDILOL doit être diminuée. Si l'on diminue la dose d'APO-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 d'APO-CARVEDILOL; toutefois, la prudence est requise 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 d'APO-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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Par conséquent, après une posologie de départ d'APO-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

APO-CARVEDILOL est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique

cliniquement manifeste (voir [2 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 10.3 Pharmacocinétique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Par conséquent, après une posologie de départ d'APO-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 aiguë réversible chez des patients sous de carvedilol, surtout en cas d'atteinte rénale sous-jacente (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Par conséquent, après une posologie de départ d'APO-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 d'APO-CARVEDILOL, voire même de mettre fin au traitement.

Arrêt du traitement

La dose d'APO-CARVEDILOL doit être réduite graduellement sur environ deux semaines, si possible, et le patient doit être observé soigneusement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt brutal du traitement](#))

4.4 Administration

Les comprimés d'APO-CARVEDILOL doivent être avalés en entier avec de l'eau. Les comprimés d'APO-CARVEDILOL ne doivent pas être mâchés, écrasés, ou brisés.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il faut aviser le patient de prendre la dose dès que possible. La dose suivante peut être prise à l'heure habituelle, à condition de ne **PAS** prendre 2 doses en l'espace de 6 heures.

Le patient doit contacter un professionnel de la santé si plus de 2 doses d'APO-CARVEDILOL ont été oubliées. Le patient ne doit **PAS** reprendre le traitement d'APO-CARVEDILOL sans avoir consulté un professionnel de la santé.

5 SURDOSAGE

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

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

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

Les mesures additionnelles de soutien suivantes peuvent également être utiles :

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

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

En cas de bronchospasme, il faut administrer des β_2 -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 à 10 heures du de carvédilol.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Comprimés

APO-CARVEDILOL à 3,125 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, ovale, portant l'inscription « APO » sur un côté et « C3 » sur l'autre, contient 3,125 mg de carvédilol. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en conditionnement unitaire de 100 (10x10) comprimés.

APO-CARVEDILOL à 6,25 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, ovale, portant l'inscription « APO » sur un côté et « 6.25 » sur l'autre, contient 6,25 mg de carvédilol. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en conditionnement unitaire de 100 (10x10) comprimés.

APO-CARVEDILOL à 12,5 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, ovale, portant l'inscription « APO » sur un côté et « 12.5 » sur l'autre, contient 12,5 mg de carvédilol. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en conditionnement unitaire de 100 (10x10) comprimés.

APO-CARVEDILOL à 25 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, ovale, portant l'inscription « APO » sur un côté et « C25 » sur l'autre, contient 25 mg de carvédilol. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en conditionnement unitaire de 100 (10x10) comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Arrêt brutal du traitement

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

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

Les deux dernières complications mentionnées peuvent être précédées ou non d'exacerbation d'angine. Par conséquent, lors d'interruption du 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 de carvedilol 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 oculomuocutané

On a rapporté diverses éruptions cutanées et de la sécheresse des conjonctives sous bêtabloquants. Un syndrome grave (le syndrome oculomuocutané), 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 de carvedilol ni sous aucun autre médicament de la même classe. Néanmoins, les professionnels de la santé 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 au 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 de carvedilol. 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 à 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 à 50 mg 2 f.p.j. sur 2 à 6 semaines), on a rapporté une aggravation de l'insuffisance cardiaque chez 5,1 % des patients sous de carvedilol 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 de carvedilol (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 de carvedilol 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 de carvedilol.

L'administration de carvédilol à des patients atteints d'insuffisance cardiaque stable doit se faire sous supervision attentive. Si des symptômes apparaissent, il faut augmenter les diurétiques et ne pas modifier la dose de carvédilol (ne pas l'augmenter, ni même la diminuer) jusqu'au retour à la stabilité clinique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Toutefois, il peut être nécessaire de cesser le traitement au de carvédilol. De tels épisodes ne rendent pas impensable une augmentation subséquente de la posologie comprimés 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 [8 EFFETS 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 [4 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 de carvédilol chez des patients atteints de valvulopathie primaire avec régurgitation, car l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Angine de Prinzmetal

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

Bradycardie sinusale

Une bradycardie sinusale grave peut se produire sous de 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 comprimés de carvédilol n'ont pas été étudiés.

Endocrinologie et Métabolisme

Patients atteints de diabète

De carvédilol doit être administré avec prudence chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou atteints de diabète (surtout de diabète instable) qui reçoivent de l'insuline ou des

hypoglycémiantes oraux. Les bêtabloquants peuvent augmenter l'hypoglycémie chez les patients à risque. De plus, les diabétiques sous insuline ou hypoglycémiantes oraux peuvent présenter une tendance accrue à l'hypoglycémie lorsqu'ils prennent ces médicaments. Il peut également être nécessaire d'ajuster la posologie des hypoglycémiantes 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 de carvedilol.

Hyperthyroïdie

On ignore les effets nocifs possibles d'un traitement au long cours au de carvedilol 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 de carvedilol pourrait être suivi d'exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, et notamment de crise thyrotoxicque.

Phéochromocytome

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

Lésion hépatique

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

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

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 au de carvedilol.

Puisque le de carvedilol subit un effet de premier passage hépatique, le ralentissement du métabolisme hépatique pourrait conduire à une plus grande biodisponibilité du 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4 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 de carvedilol (voir [4 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'uvée

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

Les patients et la chirurgie générale

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

Fonction rénale

Rarement, l'utilisation de de carvedilol dans l'insuffisance cardiaque a provoqué une insuffisance rénale aigüe 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 de carvédilol. Chez ce type de patients, on recommande que la fonction rénale soit surveillée durant l'augmentation de la dose comprimés de carvédilol et qu'on mette fin au traitement ou que la posologie soit réduite en cas d'aggravation de la fonction rénale (voir [4 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 [2 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 de 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

L'efficacité et l'innocuité du de carvédilol en pédiatrie n'ont pas été démontrées.

7.1.4 Personnes âgées

Les études de pharmacocinétique indiquent que les valeurs d'ASC et de T_{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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 de carvédilol aux États-Unis (voir [tableau 2](#)) 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 de carvédilol et chez 31,8 % des patients du groupe témoin. Les réactions les plus graves rapportées sous de carvédilol comprenaient insuffisance cardiaque (5,6 %), syncope (1,8 %), bradycardie (1,6 %), hypotension (1,3 %), infarctus du myocarde (0,9 %), insuffisance rénale aigue (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 de carvédilol se sont retirés de l'étude en raison d'effets indésirables, par comparaison avec 8,0 % du groupe témoin. Bradycardie, fatigue, hypotension, étourdissements et dyspnée constituaient les expériences indésirables ayant le plus souvent conduit à un retrait de l'étude de patients recevant du comprimés de carvédilol (voir [tableau 2](#)).

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

Les retraits motivés par une aggravation de l'insuffisance cardiaque dans les essais cliniques contrôlés par placebo aux États-Unis s'établissent comme suit : durant le traitement 1,4 % des patients (18/1 313 durant 24 semaines); durant l'augmentation de la dose (2 à 6 semaines) 0,9

% (7/765) sous de carvedilol et 0 % (0/437) sous placebo; durant la phase d'entretien (jusqu'à 12 mois) 0,7 % (5/765) sous de 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 2](#)), chez certains patients (9,5 % sous de 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 de carvedilol comprenaient étourdissements (24,1 %), hypotension (13,9 %) et infection des voies respiratoires supérieures (13,6 %) (voir [tableau 3](#)). La durée moyenne d'exposition au médicament durant l'étude était de 10,4 mois pour les patients sous de carvedilol et sous placebo.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Insuffisance cardiaque légère ou modérée - Essais cliniques contrôlés

Au cours de 6 essais cliniques contrôlés aux États-Unis, 1 313 patients ont reçu du de carvedilol durant 2 à 4 semaines. Parmi ces patients, 1 202 ont été affectés au hasard, à double insu, à recevoir du de carvedilol (n = 765) ou un placebo (n = 437). Parmi les patients traités au de carvedilol, 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 de carvedilol 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 2](#) résume les événements indésirables rapportés chez les patients en insuffisance cardiaque légère ou modérée enrôlés dans les essais cliniques contrôlés par placebo États-Unis. Le tableau montre les réactions indésirables qui se sont produites plus fréquemment sous carvedilol que sous placebo, et dont l'incidence dépassait 1 %, sans égard à la cause. La durée médiane d'exposition au médicament au cours de l'étude était de 6,3 mois sous de carvedilol et sous placebo.

Tableau 2 : Réactions indésirables en (% d'incidence et % de retrait) s'étant produites plus

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

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 765) % incidence	Placebo (n = 437) % incidence	Carvédilol (n = 765) % retrait	Placebo (n = 437) % retrait
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	-
Blessures	8,6	7,6	-	0,2
Concentration sérique augmentée	5,9 5,1	5,5 3,7	- -	- 0,2
Œdème généralisé	5,1	2,5	-	-
Œdème des parties déclives	3,7	1,8	-	-
Fièvre	3,1	2,3	-	-
Œdème des jambes	2,2	0,2	0,1	0,2
Œdème périphérique	1,6	0,7	-	-
Allergie	1,4	0,2	-	-
Mort subite	1,3	1,1	-	-
Malaise	1,3	0,7	-	-
Hypovolémie	1,2	0,2	-	-
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	-	-

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 765)	Placebo (n = 437)	Carvédilol (n = 765)	Placebo (n = 437)
	% incidence	% incidence	% retrait	% retrait
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	-
Mélena	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	-
Goutte	6,3	6,2	-	-
Augmentation azote uréique (urée)	6,0	4,6	0,3	0,2
Augmentation azote non protéique	5,8	4,6	0,3	0,2
Hypocholestérolémie	4,1	2,5	-	-
Déshydratation	2,1	1,6	-	-
Hypervolémie	2,0	0,9	-	-
Hyperuricémie	1,8	1,6	-	-
Hypoglycémie	1,6	1,4	0,1	-
Augmentation SGPT	1,4	0,9	-	-
Hyponatrémie	1,3	1,1	-	-
Augmentation phosphatase alcaline	1,2	1,1	-	-
Augmentation SGOT	1,2	0,9	-	-
Glycosurie	1,2	0,7	-	-
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	-	-

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 765) % incidence	Placebo (n = 437) % incidence	Carvédilol (n = 765) % retrait	Placebo (n = 437) % retrait
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	1,8	0,1	-

En plus des événements retrouvés au [tableau 2](#), les événements suivants se sont produits chez plus de 1 % des patients sous de 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 2](#). Les réactions indésirables en relation avec des paramètres de laboratoires rapportées chez ≤ 1 % des patients mais plus de 0,01 % des patients comprenaient : augmentation du taux des enzymes hépatiques (motif d'interruption du traitement chez 0,4 % des patients en insuffisance cardiaque congestive; (voir [7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Atteinte hépatique](#)), hypokaliémie, hypertriglycémie, anémie, leucopénie.

Insuffisance cardiaque grave - Essai clinique contrôlé

Au cours d'un essai clinique sur l'insuffisance cardiaque grave comparant le de 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 de carvedilol en raison de réactions indésirables, par comparaison avec 11,2 % des patients sous placebo.

Le [tableau 3](#) 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 3 : 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 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 3](#), par comparaison avec le placebo, les patients sous carvédilol présentaient moins souvent les événements indésirables suivants, reliés à l'appareil cardiovasculaire et présents chez au moins 2 % des patients : mort subite, fibrillation auriculaire, douleurs thoraciques, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque, maladie vasculaire périphérique, angine instable et tachycardie ventriculaire. Les autres événements indésirables présents chez plus de 2 % des patients mais moins fréquemment sous carvédilol comprenaient : douleurs abdominales, douleurs dans les extrémités, hypokaliémie, œdème pulmonaire, pneumonie, bilan rénal anormal et infection urinaire.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais 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 de carvédilol chez des patients atteints d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque congestive; leur fréquence se situait entre > 0.1% et ≤ 1% :

Appareil cardiovasculaire : Ischémie périphérique, tachycardie.

Système nerveux central et périphérique : Hypocinésie.

General : Douleur thoracique rétrosternale, œdème.

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

Appareil respiratoire : Asthme.

Appareil reproducteur masculin : Diminution de la libido.

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

Organes des sens : Acouphènes.

Appareil urinaire : Miction fréquente.

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

Métabolisme et nutrition : Diabète.

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 de carvedilol 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 de carvédilol d'environ 70 % après une dose orale unique du médicament. L'administration concomitante de carvédilol et de *cimétidine* (1 000 mg/jour) résultait en une diminution de 30 % de l'ASC moyenne du carvédilol. Malgré la réduction de clairance orale, le pic plasmatique de carvédilol était inchangé, apparemment à cause d'une diminution de la vitesse d'absorption.

Les interactions entre le carvédilol et les puissants inhibiteurs du CYP2D6 (comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine, et la propafénone) n'ont fait l'objet d'aucune étude, mais on pourrait s'attendre à ce que ces médicaments augmentent les concentrations sanguines de l'énantiomère R (+) du carvédilol. L'analyse rétrospective des effets secondaires lors des essais cliniques a démontré que les métaboliseurs « lents » de la 2D6 présentaient une incidence plus élevée d'étourdissements lors des augmentations posologiques, présumément en raison des effets vasodilatateurs des concentrations plus élevées dès l'énantiomère alphabloquant R (+) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières, Polymorphisme génétique](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

Il faut conseiller aux patients de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement par APO-CARVEDILOL.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4 : Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents antihypertenseurs		Lorsque administré conjointement avec d'autres médicaments ayant des effets antihypertenseurs ou qui comptent l'hypotension parmi leur	

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		profil de réactions indésirables possibles, le carvedilol peut avoir des effets additifs causant une baisse excessive de la pression artérielle.	
Médicaments provoquant une déplétion en catécholamines			Les patients prenant à la fois un bêtabloquant et un médicament provoquant une déplétion en catécholamines (p. ex. : réserpine, inhibiteurs de la monoamine oxydase) pourraient présenter une hypotension et/ou une bradycardie et doivent donc être surveillés de près.
Antiarythmiques et inhibiteurs calciques		Des cas isolés de troubles de la conduction (compromettant rarement l'équilibre hémodynamique) ont été observés lorsque le carvedilol était administré conjointement avec des antiarythmiques ou des inhibiteurs calciques, tels que le diltiazem et le vérapamil, pouvant ralentir la conduction cardiaque.	Tout comme avec les autres bêtabloquants, si le carvedilol doit être administré par voie orale avec un antiarythmique ralentissant la conduction ou avec un inhibiteur calcique du type du vérapamil et du diltiazem, on recommande une surveillance de l'ECG et de la pression artérielle.
Digoxine		Après administration concomitants de carvedilol et de digoxine, le pic de concentration de la digoxine augmentait	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

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		d'environ 30 % et le creux plasmatique à l'équilibre de la digoxine augmentait d'environ 15 %. La digoxine et le carvedilol ralentissent tous deux la conduction AV.	traitement avec le carvedilol.
Clonidine		L'administration concomitante de clonidine et de bêtabloquants peut potentialiser leurs effets hypotenseurs et bradycardisants.	Si l'on met fin à un traitement associant un bêtabloquant et la clonidine, le bêtabloquant doit être interrompu en premier. La clonidine pourra être interrompue graduellement plusieurs jours plus tard.
Cyclosporine		De modestes augmentations du creux plasmatique moyen de la cyclosporine ont été observées après instauration d'un traitement au carvedilol chez 21 patients ayant reçu une greffe de rein qui présentaient un rejet vasculaire différé. Chez environ 30 % des patients, il a fallu réduire la dose de cyclosporine afin de maintenir la concentration sérique de ce médicament dans la zone thérapeutique, alors que les autres patients n'ont nécessité aucun ajustement. En moyenne, la réduction	On recommande, à cause de l'importance de la variation individuelle dans l'ajustement nécessaire de la dose après ajout de carvedilol, de surveiller de près la concentration de cyclosporine afin d'ajuster la dose en conséquence.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		de la dose de cyclosporine était de 20 % chez les patients visés.	
Fingolimod		L'usage concomitant de la fingolimod avec les bêtabloquants peut causer potentiellement des effets bradycardiques et ainsi n'est pas recommandé.	Si cette coadministration est absolument nécessaire; la surveillance doit être prise en compte depuis le traitement initial, p. ex. une surveillance durant la nuit est recommandée.
Nitroglycérine		L'administration concomitante de carvédilol et de nitroglycérine n'a pas été étudiée. Le carvédilol, à cause de son activité bêtabloquante, pourrait atténuer la tachycardie réflexe produite par la nitroglycérine.	Lorsque le carvédilol 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 carvédilol 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	

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		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.	

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le carvedilol 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 α_1 adrénergiques se retrouvent, à puissance égale, dans l'énantiomère R(+) et l'énantiomère S(-). Le carvedilol ne possède pas d'activité sympathicomimétique intrinsèque. Son action sur les bêtarécepteurs est 10 fois plus puissante que son action sur les α_1 -récepteurs.

À court terme, le carvedilol 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 α_1 -récepteurs. Son effet bêtabloquant prévient toute tachycardie réflexe, avec pour résultat final une fréquence cardiaque inchangée ou diminuée. Le carvedilol réduit la libération de rénine par son effet bêtabloquant.

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 : 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 clearance plasmatique [^] (mL/min)	Volume de distribution à l'équilibre [^] (L)
60 - 75	7 - 10	220 - 330	497 - 718	115

C_{max}^* (ng/mL)	$t_{1/2}^*$ (hr)	$ASC_{(0-t)}^*$ (ng.hr/mL)	La clearance plasmatique [^] (mL/min)	Volume de distribution à l'équilibre [^] (L)
* 25 mg dose orale				
[^] administration intraveineuse				

Absorption

Le de carvédilol 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 carvédilol 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 carvédilol 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 carvédilol, composé basique lipophile, présente un volume de distribution à l'équilibre de 115 litres environ.

Métabolisme

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

Élimination

L'élimination est surtout biliaire. La principale voie d'excrétion est constituée par les selles.

Une petite quantité est éliminée par les reins sous forme de métabolites divers.

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

Il existe au moins 5 métabolites pharmacologiquement actifs du carvédilol : les dérivés desméthylé, 4'-hydroxyphénylé, 5'-hydroxyphénylé, 1-hydroxycarbazolylé et 8-hydroxycarbazolylé. Chacun de ces métabolites est doté de deux énantiomères. La capacité relative de chaque métabolite de bloquer les récepteurs alpha et bêta est variable. La

concentration plasmatique de ces métabolites est de 10 à 50 fois plus faible que celle de la molécule mère. Par conséquent, même dans le cas des métabolites dont l'activité est égale ou supérieure à celle du carvédilol lui-même, leur concentration est si faible que leurs effets demeurent inférieurs ou au plus égaux à ceux de la molécule mère.

Populations et états pathologiques particuliers

Gériatrie : L'ASC des personnes âgées (65 à 75 ans) est en moyenne de 38 % plus élevée que celle des sujets jeunes (18 à 43 ans). De plus, chez les sujets âgés, la SSC de l'énantiomère S(-) est de 50 % supérieure, et celle de l'énantiomère R(+), de 23 % supérieure à celle des sujets jeunes. La C_{max} des énantiomères du carvédilol est moins affectée : elle diminue de 8 % à 17 % environ, chez les personnes âgées, et la valeur de T_{max} ne semble pas être touchée. Bien que la demi-vie d'élimination terminale du carvédilol ne semble pas varier avec l'âge, la chute initiale de concentration plasmatique semblait plus lente chez les personnes âgées que chez les jeunes, ce qui suggère une diminution progressive de la clairance générale du carvédilol avec l'âge (voir [7 MISES EN CARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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 S-méphénitoïne).

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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN CARDE 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 carvedilol augmente proportionnellement dans l'intervalle de doses de 6,25 à 50 mg 2 f.p.j. chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Comparés aux sujets sains, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe IV présentent une élévation de l'ASC moyenne et de la C_{max} des énantiomères du carvedilol de 50 % à 100 %. La demi-vie d'élimination terminale apparente du carvedilol est similaire à celle observée chez les sujets sains.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conservez à température ambiante, (entre 15 °C et 30 °C). Conservez à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans un contenant hermétique et résistant à la lumière.

Rapportez les médicaments inutilisés à la pharmacie pour une élimination appropriée.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

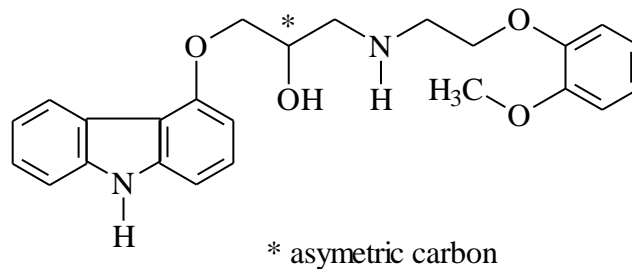
Substance pharmaceutique

Nom propre : Carvédilol

Nom chimique : (±)-1-(carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(méthoxyphénoxy)éthyl]amino]-2-propanol

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₂₆N₂O₄, 406,49 g/mol

Formule de structure :



Description : Poudre cristalline blanche à blanc cassé (jaunâtre pâle).

Propriétés physiques et chimiques : Mélange racémique, point de fusion entre 115,0 °C et 116,50 °C, insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme, l'éthanol, l'acétone, l'éther, le diméthylformamide et le méthanol. Le pK_a varie entre 7,7 et 7,9 (à 25 °C).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée d'APO-CARVEDILOL comprimés 25 mg (Apotex Inc.) et COREG® comprimés 25 mg (SmithKline Beecham) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé, et non à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 22 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Carvédilol (1 x 25 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Substance l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng ·hr/mL)	329,19 362,13 (46,41)	306,28 343,71 (51,16)	107,5	102,3 -112,9
ASC _I (ng ·hr/mL)	335,91 369,93 (46,60)	320,94 358,64 (49,94)	109,3	104,6 - 114,1
C _{max} (ng/mL)	64,96 73,53 (55,10)	70,16 82,32 (60,60)	92,6	86,0 - 99,7
T _{max} ³ (hr)	2,00 (1,00 -5,00)	1,66 (0,50 -5,00)		
T _{1/2} ⁴ (hr)	9,99 (34,41)	10,03 (42,88)		
¹ APO-CARVEDILOL (carvédilol) comprimés, 25 mg (Apotex Inc.) ² PrCOREG® (carvédilol) comprimés, 25 mg (SmithKline Beecham, Canada) ³ Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement. ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

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

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

Au cours 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 carvédilol 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 carvédilol 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.

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 à 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 % et 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 minime, et leur fraction d'éjection ventriculaire était < 25 % (moyenne de 20 %), malgré un traitement comportant des diurétiques (99 %), un IECA (89 %) et de la digitale (66 % à travers le monde, 85 % au Canada) depuis plus de 2 mois. Les patients dont l'insuffisance cardiaque ne résultait pas de dysfonction ventriculaire gauche étaient exclus de l'étude, de même que les patients suivants : patients ayant subi une greffe cardiaque ou une cardioplastie, angine instable, infarctus du myocarde, arythmies causant une instabilité cardiaque ou traitement depuis moins d'un mois par un antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques (sauf pour prostatisme), un inhibiteur calcique ou un antiarythmique de classe I. L'étude était suivie par un comité de surveillance de la sécurité des données, qui a décrété un arrêt précoce de l'étude après qu'un bilan à mi-parcours à 10,4 mois ait observé une réduction de la mortalité totale (paramètre principal), de 19,7 % par année-patient sous placebo à 12,8 % par année-patient sous carvedilol (réduction relative du risque de 35 %; risque relatif 0,65, IC 95 % 0,52 et 0,81; p = 0,0014 ajuste pour la mi-parcours). Les résultats se résument comme suit :

Tableau 6 : Résultats du COPERNICUS

Paramètre	Placebo N = 1 133	Carvédilol N = 1 156	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	0,000004

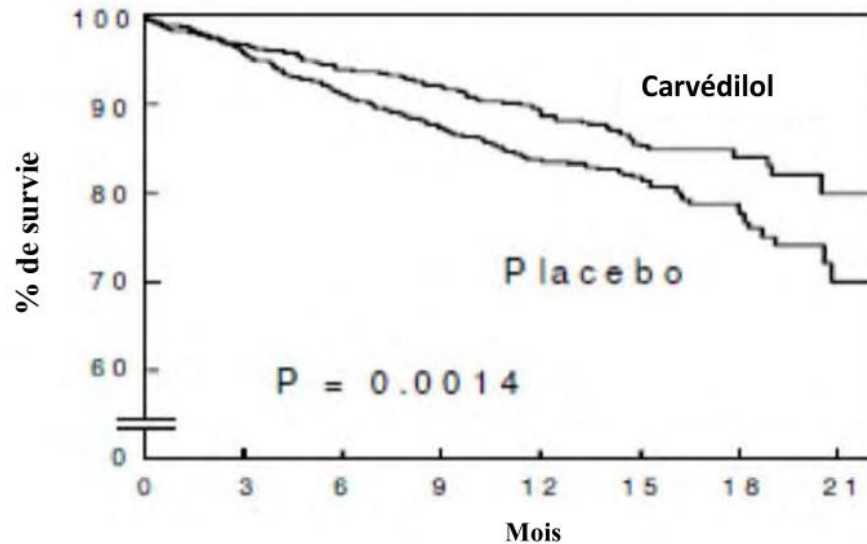


Figure 1 : Analyse de survie pour le COPERNICUS (intention de traiter)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Tableau 7 : DL₅₀ en mg/kg après 14 jours d'observation (n = 10 pour tous les groupes) :

<u>Espèce</u>	<u>Sexe</u>	<u>Dose orale</u>	<u>Dose i.p. (intervalle)</u>	<u>Dose IV (intervalle)</u>
Souris	F	> 8 000	363 (273 à 445)	36 (31 à 40)
Souris	M	> 8 000	568 (419 à 787)	27 (21 à 33)
Rat	F	> 8 000	769 (697 à 837)	25 (24 à 26)
Rat	M	> 8 000	1 244 (1 004 à 1 430)	27 (26 à 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 de carvédilol ne possédait aucun potentiel tumorigène ni cancérogène.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. COREG (comprimés de, 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg), numéro de contrôle de la présentation 103117, Monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (20 mars 2006).
2. pms-CARVEDILOL (comprimés de, 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg), numéro de contrôle de la présentation 257662, Monographie de produit, Pharmascience Inc. (04 avril 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr APO-CARVEDILOL

Comprimés de carvédilol

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-CARVEDILOL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-CARVEDILOL**.

Mises en garde et précautions importantes

APO-CARVEDILOL peut aggraver votre insuffisance cardiaque. Le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque est accru lorsque vous commencez à prendre APO-CARVEDILOL et lorsque votre dose est augmentée. Pour diminuer votre risque d'avoir des effets secondaires, assurez-vous de toujours prendre APO-CARVEDILOL exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.

Pour quoi APO-CARVEDILOL est-il utilisé?

L'APO-CARVEDILOL s'utilise pour soigner une insuffisance cardiaque chez les adultes.

Comment APO-CARVEDILOL agit-il?

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

Quels sont les ingrédients dans APO-CARVEDILOL?

Ingrédients médicinaux : Carvédilol

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

APO-CARVEDILOL est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas APO-CARVEDILOL si :

- Il ne vous a pas été prescrit par votre médecin
- Vous êtes allergique au carvédilol ou à tout autre ingrédient cité dans la composition

d'APO-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 APO-CARVEDILOL à moins d'être pris en charge par une personne soignante adaptée.
- Vous avez l'une de ces rares maladies héréditaires parce qu'APO-CARVEDILOL contient du lactose :
 - intolérance au galactose
 - carence en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose
- Vous êtes âgé de 18 ans ou moins

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-CARVEDILOL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

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

- Avez des allergies ou réactions allergiques
- Avez une intervention chirurgicale prévue au cours de laquelle vous serez anesthésié
- Portez des lentilles de contact. APO-CARVEDILOL peut entraîner une sécheresse oculaire.

Autres mises en garde à connaître :

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

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

Conduite et utilisation de machines : Attendez de savoir comment vous réagissez à APO-CARVEDILOL avant d'effectuer des tâches nécessitant une attention particulière.

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

Vous devez subir des examens oculaires réguliers pendant le traitement par APO-CARVEDILOL.

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

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

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

- L'alcool
- Les antidépresseurs pris dans le cadre d'un traitement contre la dépression ou les troubles de l'humeur
- Les antidiabétiques comme l'insuline ou des comprimés oraux
- Les médicaments antihypertenseurs comme la clonidine
- La cyclosporine, utilisée par suite d'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 APO-CARVEDILOL :

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

Prendre APO-CARVEDILOL :

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

Dose habituelle pour l'adulte :

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

Dose maximale quotidienne : 25 mg, deux fois par jour

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

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-CARVEDILOL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

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

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-CARVEDILOL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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 et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Troubles respiratoires : difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement et congestion nasale		✓	
COURANT			
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		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
urinez, de façon plus ou moins fréquente			
Trouble du sommeil : Difficultés à s'endormir ou rester endormi		✓	
Ralentissement du rythme cardiaque		✓	
Nausées et vomissements		✓	
Gonflement		✓	
Prise de poids		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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 à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un endroit sec. Ne les exposez pas à une forte humidité ni à la lumière.
- Assurez-vous que le contenant est hermétiquement fermé.
- N'utilisez pas le médicament s'il est périmé.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-CARVEDILOL :

- Communiquer 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9

Dernière révision : 22 mars 2024