

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Carvedilol Sandoz 6,25 mg comprimés

Carvedilol Sandoz 25 mg comprimés

Carvedilol Sandoz 50 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 6,25 mg de carvedilol.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 58,71 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé contient 25 mg de carvedilol.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 105,93 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé contient 50 mg de carvedilol.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 211,85 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

6,25 mg :

Comprimé convexe, rond, jaune, avec une barre de cassure et portant l'inscription « C2 » sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

25 mg :

Comprimé convexe, rond, blanc, avec une barre de cassure et portant l'inscription « C4 » sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

50 mg :

Comprimé convexe, rond, blanc, avec une barre de cassure et portant l'inscription « C5 » sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension essentielle

Angor chronique stable

Traitement adjuvant de l'insuffisance cardiaque stable modérée à sévère en association avec un traitement standard (comme des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques avec ou sans digitaliques).

Remarque (en cas d'utilisation pour traiter une insuffisance cardiaque chronique) :

Le traitement par le carvedilol ne peut être débuté que si le patient a été stabilisé avec un traitement conventionnel basique pour l'insuffisance cardiaque, c.-à-d. que la dose de ce traitement standard existant doit avoir été stable pendant au moins quatre semaines avant le début du traitement par le carvedilol.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Carvedilol est disponible en 5 dosages : 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg et 50 mg.

Hypertension essentielle

Pour le traitement de l'hypertension, le carvedilol peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs, en particulier les diurétiques thiazides. Une seule prise quotidienne est recommandée, mais la dose maximale recommandée par prise est de 25 mg et la dose quotidienne maximale recommandée est de 50 mg.

Adultes : la dose initiale recommandée est de 12,5 mg une fois par jour, pendant les deux premiers jours. Ensuite, poursuivre le traitement à la dose de 25 mg/jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement, en respectant des intervalles d'au moins deux semaines.

Patients âgés : en cas d'hypertension, la dose initiale recommandée est de 12,5 mg une fois par jour. Cette posologie peut également suffire en cas de traitement continu. Néanmoins, si la réponse thérapeutique s'avère insuffisante à cette dose, la posologie peut être augmentée progressivement, en respectant des intervalles d'au moins deux semaines.

Angor chronique stable

Adultes : la dose initiale recommandée est de 12,5 mg deux fois par jour, pendant les deux premiers jours. Ensuite, poursuivre le traitement à la dose de 25 mg deux fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement, en respectant des intervalles d'au moins deux semaines. La dose quotidienne maximale recommandée est de 100 mg, à administrer en deux prises (deux fois par jour).

Patients âgés : la dose initiale recommandée est de 12,5 mg deux fois par jour, pendant deux jours. Ensuite, poursuivre le traitement à la dose de 25 mg deux fois par jour. Cette posologie est la dose quotidienne maximale recommandée.

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque modérée à sévère, en complément d'une thérapie conventionnelle de base par diurétiques, IECA, digitaliques et/ou vasodilatateurs. Le patient doit être cliniquement stable (pas de changement de classe NYHA, pas d'hospitalisation consécutive à l'insuffisance cardiaque) et le traitement de base doit être stabilisé depuis au moins les 4 semaines précédant le début du traitement. De plus, le patient doit présenter une réduction de la fraction

d'éjection du ventricule gauche. Sa fréquence cardiaque doit être > 50 bpm et sa tension artérielle systolique > 85 mmHg (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »).

La dose initiale est de 3,125 mg deux fois par jour, pendant deux semaines. Si cette dose initiale est bien tolérée, la dose de carvedilol peut être augmentée en respectant des intervalles d'au moins deux semaines, d'abord à 6,25 mg deux fois par jour, ensuite à 12,5 mg deux fois par jour, puis à 25 mg deux fois par jour. Il est recommandé d'augmenter la dose jusqu'au niveau le plus élevé toléré par le patient.

Chez les patients pesant moins de 85 kg, la dose maximale recommandée est de 25 mg deux fois par jour. Chez les personnes pesant plus de 85 kg, elle est de 50 mg deux fois par jour, pour autant que l'insuffisance cardiaque ne soit pas sévère. L'augmentation de la posologie à 50 mg deux fois par jour doit s'effectuer avec prudence et sous surveillance médicale étroite du patient.

Une aggravation temporaire des symptômes de l'insuffisance cardiaque peut survenir au début du traitement ou après une augmentation de la dose, en particulier chez les patients ayant une insuffisance cardiaque sévère et/ou traités par des doses élevées de diurétiques. Cela ne constitue généralement pas un motif d'interruption du traitement, mais la dose ne doit pas être augmentée. Après l'instauration du traitement ou une augmentation de la dose, le patient doit être surveillé par un médecin/cardiologue. Avant chaque augmentation de la dose, réaliser un examen afin de détecter les éventuels symptômes d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou les symptômes d'une vasodilatation excessive (p. ex. fonction rénale, poids corporel, tension artérielle, fréquence cardiaque et rythme cardiaque). Traiter une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou une rétention hydrique en augmentant la dose du diurétique et ne pas augmenter la dose de carvedilol tant que le patient n'est pas stabilisé. En cas de bradycardie ou de ralentissement de la conduction AV, contrôler avant tout les taux de digoxine.

Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de carvedilol ou d'interrompre temporairement le traitement. Même dans ces situations, il est souvent possible de poursuivre de manière efficace l'ajustement de la dose de carvedilol.

Si le traitement par carvedilol est interrompu pendant plus d'une semaine, réinstaurer le traitement à une dose plus faible (deux fois par jour), puis augmenter progressivement la posologie selon les recommandations mentionnées ci-dessus. Si le traitement par le carvedilol a été interrompu pendant plus de deux semaines, le traitement devra être réinstauré avec 3,125 mg, deux fois par jour, pendant deux jours et – comme susmentionné – un ajustement individuel progressif devra être à nouveau réalisé.

Insuffisance rénale

Déterminer la posologie d'une manière individuelle pour chaque patient, mais sur base des paramètres pharmacocinétiques, aucun élément n'indique qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose de carvedilol chez les patients présentant différents degrés de maladie rénale (y compris une insuffisance rénale).

Insuffisance hépatique

Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Le carvedilol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement manifeste (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

L'innocuité du carvedilol chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie. Par conséquent, l'utilisation du carvedilol n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir également rubrique 5.2).

Patients âgés

Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets du carvédilol et doivent donc faire l'objet d'une surveillance plus attentive.

Comme c'est le cas avec d'autres bêtabloquants et en particulier chez les patients coronariens, le traitement par carvédilol doit être arrêté d'une manière progressive (*voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »*).

- *En cas d'hypertension essentielle*

Au début du traitement, la dose de 12,5 mg de carvédilol par jour est également recommandée pour les patients âgés. En utilisant cette posologie, il a été possible d'obtenir une diminution adéquate de la pression artérielle, même au cours d'un traitement à long terme chez certains patients. Si la réponse n'est pas adéquate, la dose pourra être augmentée à des intervalles de 14 jours minimum aux doses maximales (dose unique de 25 mg ou dose journalière maximale de 50 mg de carvédilol).

- *En cas d'angine de poitrine stable chronique*

Chez les patients âgés, la dose de 25 mg de carvédilol deux fois par jour ne doit pas être dépassée.

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre du carvédilol au cours des repas pour que le carvédilol soit absorbé plus lentement (diminuant ainsi potentiellement les effets orthostatiques). Le traitement par le carvédilol est habituellement prescrit comme traitement à long terme et devrait – si possible – ne pas être interrompu brusquement, mais plutôt être diminué progressivement sur une à deux semaines.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Insuffisance cardiaque non stable/décompensée
Dysfonction hépatique cliniquement significative
Asthme bronchique ou autres maladies respiratoires à composante bronchospastique (p. ex. bronchopneumopathie chronique obstructive)
Embolie pulmonaire aiguë
Angor de Prinzmetal
Bloc AV de second ou troisième degré (sauf en cas de mise en place d'un pacemaker permanent)
Bradycardie sévère (< 50 bpm)
Choc cardiogénique
Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire)
Hypotension sévère (tension artérielle systolique inférieure à 85 mmHg)
Cœur pulmonaire
Phéochromocytome non traité
Acidose métabolique
Traitement concomitant avec des IMAO (hors IMAO-B)
Traitement IV concomitant avec du vérapamil, du diltiazem ou d'autres antiarythmiques
Allaitement

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypertension

En cas d'hypertension essentielle, le carvédilol peut être utilisé seul ou en association avec d'autres agents antihypertenseurs, notamment avec des diurétiques thiazidiques. Si le patient a été (pré)traité

avec des diurétiques, il est recommandé – dans la mesure du possible – d’interrompre ce traitement peu de temps avant d’instaurer le traitement par le carvedilol, afin d’éviter toute chute excessive potentielle de la pression artérielle.

Etant donné que l’expérience clinique disponible est insuffisante, le carvedilol ne doit pas être utilisé en cas d’hypertension labile ou secondaire, de blocs de branche complets, de prédisposition à des chutes de la pression artérielle associées à des changements de posture (orthostase), de maladies cardiaques inflammatoires aiguës, de modifications hémodynamiques pertinentes des valves cardiaques ou de la voie d’éjection du cœur, de troubles de la circulation artérielle périphérique en phase terminale, ni en cas de traitement concomitant avec des antagonistes des récepteurs α_1 ou avec des agonistes des récepteurs α_2 .

Si – dans des cas exceptionnels justifiés – le carvedilol et la clonidine sont administrés en concomitance, la clonidine pourra être diminuée progressivement uniquement si le traitement par le carvedilol a pris fin quelques jours plus tôt.

Insuffisance cardiaque chronique congestive

En général, le carvedilol doit toujours être utilisé en complément d’un traitement standard de l’insuffisance cardiaque à base de diurétiques, de digitaliques, d’inhibiteurs de l’ECA et/ou d’autres vasodilatateurs. Le traitement par le carvedilol ne peut être débuté que si le patient a été stabilisé grâce à un traitement conventionnel basique pour l’insuffisance cardiaque, c.-à-d. que la dose de ce traitement standard existant doit avoir été stable pendant au moins quatre semaines avant le début du traitement par le carvedilol. Carvedilol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance cardiaque instable / décompensée (voir rubrique 4.3).

Un risque accru de chute de la pression artérielle peut être observé après l’administration de la première dose de carvedilol, ainsi qu’après une augmentation de la dose, et surtout chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA > III), une déficience en sel et/ou en fluide (p. ex. traitement diurétique à fortes doses), mais également chez les personnes âgées (70 ans ou plus) ou chez les patients dont la pression artérielle d’origine est déjà basse (p. ex. tension artérielle systolique < 100 mmHg). Par conséquent, ces patients doivent être médicalement suivis pendant environ deux heures après avoir reçu la première dose de carvedilol, ainsi qu’après une augmentation de la dose, afin d’éviter toute survenue incontrôlée de réaction hypotensive.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (congestive), une aggravation de l’insuffisance cardiaque ou une rétention hydrique peuvent survenir lors de la titration de la dose de carvedilol. Si de tels symptômes surviennent, la dose de diurétique devra être augmentée sans augmenter davantage la dose de carvedilol, jusqu’à ce qu’une stabilisation clinique soit obtenue. Toutefois, occasionnellement, il peut s’avérer nécessaire de diminuer la dose de carvedilol ou, dans de rares cas, d’interrompre le traitement temporairement. De tels incidents n’empêchent pas de réussir une titration ultérieure du carvedilol. En raison des événements indésirables sur la conduction AV, le carvedilol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un bloc AV de premier degré. Carvedilol est contre-indiqué chez les patients présentant un bloc AV du deuxième ou du troisième degré (sauf si un stimulateur permanent est en place) (voir rubrique 4.3).

Etant donné que les deux substances retardent la conduction AV, des précautions supplémentaires doivent être prises lorsque le carvedilol est administré en concomitance avec des glycosides cardiaques (voir rubrique 4.5).

Fonction rénale en cas d'insuffisance cardiaque congestive

Pendant le traitement par le carvédilol, les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique et une tension artérielle faible (TA systolique < 100 mmHg), qui souffrent également d'une cardiopathie ischémique et d'une affection vasculaire généralisée ou d'une maladie rénale, peuvent présenter une détérioration de la fonction rénale qui est habituellement réversible. Pour cette raison, la fonction rénale des patients présentant ces facteurs de risque doivent être étroitement suivis pendant l'ajustement du traitement par le carvédilol. Si la fonction rénale se dégrade, la dose de carvédilol devra être diminuée ou, si nécessaire, le traitement devra être interrompu.

Dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus aigu du myocarde

Avant d'instaurer le traitement par carvédilol, le patient doit être cliniquement stable et doit avoir reçu un IECA pendant au moins les 48 dernières heures. La dose de l'IECA doit avoir été stable pendant au moins les 24 dernières heures.

Compte tenu de l'expérience clinique limitée disponible concernant l'utilisation du carvédilol chez les patients présentant un angor instable, il est impératif de faire preuve de prudence en présence de ces symptômes.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Les patients sujets aux bronchospasmes peuvent développer une détresse respiratoire en conséquence d'une augmentation potentielle de la résistance des voies respiratoires. Les patients souffrant de maladies respiratoires à composante bronchospastique ne doivent donc pas être traités avec du carvédilol (voir rubrique 4.3).

Diabète

La prudence est de rigueur en cas d'administration de carvédilol aux patients atteints de diabète sucré, car les résultats du contrôle de la glycémie peuvent se détériorer ou les signes d'alerte précoces ou les symptômes d'une hypoglycémie aiguë peuvent être masqués ou diminués. Par conséquent, les concentrations de glucose sanguin au début du traitement ou lors d'une modification de la posologie du carvédilol doivent être vérifiées régulièrement chez ces patients. Le traitement hypoglycémique pourra avoir besoin d'être ajusté en conséquence.

De même, un jeûne strict nécessite une surveillance médicale étroite de la concentration du glucose sanguin (voir rubrique 4.5).

Les bêtabloquants peuvent augmenter la résistance à l'insuline et masquer les symptômes de l'hypoglycémie. D'autre part, de nombreuses études ont démontré que les bêtabloquants vasodilatateurs, comme le carvédilol, ont un effet plus favorable sur les profils du glucose et des lipides.

Maladie vasculaire périphérique et phénomène de Raynaud

Le carvédilol doit s'utiliser avec prudence chez les patients avec maladie vasculaire périphérique, car les β -bloquants peuvent aggraver les symptômes d'insuffisance artérielle ou en précipiter la survenue.

Thyrotoxicose (hyperthyroïdie)

Le carvedilol peut masquer les symptômes de thyrotoxicose.

Anesthésie et chirurgie majeure

La prudence est donc de rigueur chez les patients devant subir une intervention chirurgicale générale, en raison des effets cumulatifs des effets inotropes du carvedilol et des médicaments anesthésiques.

Bradycardie

Le carvedilol peut provoquer une bradycardie. Si le pouls du patient ralentit à moins de 55 battements par minute, réduire la posologie du carvedilol. Carvedilol est contre-indiqué chez les patients présentant une bradycardie sévère (<50 bpm) (voir rubrique 4.3).

Hypersensibilité

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre du carvedilol aux patients ayant des antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité ainsi qu'aux patients subissant un traitement de désensibilisation, car les β -bloquants peuvent augmenter tant la sensibilité aux allergènes que la sévérité des réactions anaphylactiques.

Réactions cutanées sévères

De très rares cas de réactions cutanées sévères, comme des cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) et des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), ont été rapportés pendant le traitement par le carvedilol (voir également rubrique 4.8). Le carvedilol doit être interrompu de manière permanente chez les patients qui développent des réactions cutanées sévères attribuables au carvedilol.

Psoriasis

Les patients avec antécédents de psoriasis associé à un traitement par β -bloquant ne doivent prendre le carvedilol qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice-risque.

Utilisation concomitante d'antagonistes du calcium

Une surveillance attentive de l'ECG et de la tension artérielle est nécessaire chez les patients recevant un traitement concomitant par des antagonistes du calcium de type vérapamil ou diltiazem, ou par d'autres médicaments antiarythmiques.

Phéochromocytome

Chez les patients atteints de phéochromocytome, instaurer un traitement par un agent α -bloquant avant d'utiliser tout β -bloquant. Même si le carvedilol exerce une action pharmacologique tant α -bloquante que β -bloquante, il n'existe aucune expérience concernant son utilisation au cours de cette affection. Carvedilol est contre-indiqué chez les patients présentant un phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.3). La prudence est donc de rigueur en cas d'administration de carvedilol à des patients suspectés d'être atteints d'un phéochromocytome.

Angor de Prinzmetal

Les médicaments avec effet β -bloquant non sélectif peuvent provoquer une douleur thoracique chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal. Il n'existe aucune expérience clinique concernant l'utilisation de carvédilol chez ces patients, même si l'activité α -bloquante du carvédilol permet de prévenir ces symptômes. Le carvédilol est contre-indiqué chez les patients chez qui un angor de Prinzmetal a été diagnostiqué (voir rubrique 4.3). La prudence est néanmoins de rigueur en cas d'administration de carvédilol à des patients suspectés d'être atteints d'un angor de Prinzmetal.

Lentilles de contact

Les porteurs de lentilles de contact doivent être informés de la possibilité d'une réduction de la production lacrymale.

Syndrome de sevrage

Le traitement par carvédilol ne doit pas être arrêté brutalement, en particulier chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique. L'arrêt du traitement par carvédilol doit être progressif (sur une période de deux semaines).

Utilisation comme agent dopant

L'utilisation de carvédilol peut entraîner des résultats positifs aux tests antidopage. L'utilisation de carvédilol comme agent dopant peut être dangereuse pour la santé.

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Impact du carvédilol sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le carvédilol est aussi bien un substrat qu'un inhibiteur de la glycoprotéine P. La biodisponibilité des médicaments transportés par la glycoprotéine P peut donc augmenter en cas d'administration concomitante de carvédilol. De plus, la biodisponibilité du carvédilol peut être modifiée par les inducteurs ou les inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Digoxine : plusieurs études menées chez des volontaires sains et des patients présentant une insuffisance cardiaque ont présenté des augmentations des taux de digoxine sérique de 20 %. Un effet nettement plus important a été observé chez les hommes, par rapport aux femmes. Par conséquent, il est recommandé de surveiller davantage les taux sériques de digoxine au début du traitement, pendant les ajustements posologiques et à l'arrêt du traitement par le carvédilol (voir rubrique 4.4). Le carvédilol n'a aucun effet sur la digoxine administrée par voie intraveineuse.

Ciclosporine : deux études menées chez des patients ayant fait l'objet d'une greffe de rein et de cœur et recevant de la ciclosporine par voie orale ont présenté une augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine après le début du traitement par le carvédilol. Il semblerait que le carvédilol augmente la disponibilité de la ciclosporine administrée par voie orale d'environ 10 à 20 %.

Pour maintenir la concentration thérapeutique de la ciclosporine, il a été nécessaire de diminuer la dose de ciclosporine de 10 à 20 % en moyenne. Le mécanisme d'interaction n'est pas connu, mais pourrait être lié à l'inhibition de l'activité de la glycoprotéine P dans les intestins. En raison d'une variabilité considérable des taux de ciclosporine entre les individus, il est recommandé de surveiller étroitement la concentration de ciclosporine après le début du traitement par le carvedilol et d'ajuster la dose de ciclosporine au besoin. Si la ciclosporine est administrée par voie intraveineuse, aucune interaction avec le carvedilol n'est attendue.

Impact d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du carvedilol

Les inhibiteurs comme les inducteurs du CYP2D6 et du CYP2C9 peuvent modifier de manière stéréosélective le métabolisme systémique et/ou présystémique du carvedilol, ce qui induit une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques de R- et de S-carvedilol (voir rubrique 5.2). Quelques exemples observés chez des patients ou des volontaires sains sont décrits ci-dessous, mais la liste n'est pas exhaustive.

Cimétidine : la cimétidine, l'hydralazine et l'alcool peuvent augmenter la disponibilité systémique du carvedilol, étant donné qu'ils sont responsables de l'inhibition enzymatique du métabolisme hépatique. Par conséquent, une surveillance étroite de ces patients est recommandée si les médicaments sont administrés en concomitance.

Rifampicine : dans le cadre d'une étude menée chez 12 sujets, le carvedilol a été diminué d'environ 60 % lors d'une administration en concomitance avec de la rifampicine, et un effet diminué du carvedilol sur la tension artérielle systolique a été observé. Le mécanisme d'interaction est inconnu, mais pourrait être dû à l'induction de la glycoprotéine P dans les intestins, par la rifampicine. Une surveillance étroite du blocage bêta-adrénergique est recommandée chez les patients traités avec du carvedilol et de la rifampicine.

Amiodarone : une étude *in vitro* menée sur des microsomes hépatiques humains a montré que l'amiodarone et la déséthylamiodarone inhibent l'oxydation du carvedilol R et du carvedilol S. Le taux résiduel de carvedilol S a été augmenté de manière significative, par un facteur de 2,2, chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et ayant pris du carvedilol et de l'amiodarone en concomitance, par rapport aux patients sous carvedilol seul. L'effet sur le carvedilol S a été attribué à la déséthylamiodarone, un métabolite de l'amiodarone, qui est un inhibiteur puissant du CYP2C9. Une surveillance étroite du blocage bêta-adrénergique est recommandée chez les patients traités avec du carvedilol et de l'amiodarone.

Fluoxétine et paroxétine : au cours d'une étude randomisée croisée réalisée chez 10 patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'administration concomitante de carvedilol et de fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, a entraîné une inhibition stéréosélective du métabolisme du carvedilol, une augmentation de 77 % de l'ASC moyenne de l'énantiomère R et une augmentation non statistiquement significative de 35 % de l'ASC moyenne de l'énantiomère S par rapport au groupe traité par placebo. Néanmoins, aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement au niveau des effets indésirables, de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque.

L'effet d'une dose unique de paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, sur la pharmacocinétique du carvedilol, a été étudié auprès de 12 sujets après l'administration d'une dose orale unique. Malgré une augmentation significative de la disponibilité du carvedilol R et du carvedilol S, aucun effet clinique n'a été observé chez les sujets étudiés.

Interactions pharmacodynamiques

Insuline ou agents antidiabétiques : les agents ayant des propriétés β -bloquantes peuvent renforcer

l'effet hypoglycémiant de l'insuline et des hypoglycémiant oraux. Les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués ou atténués (en particulier la tachycardie). Chez les patients prenant de l'insuline ou des hypoglycémiant oraux, il est donc recommandé de surveiller régulièrement la glycémie.

Agents diminuant les taux de catécholamines : surveiller étroitement les patients prenant simultanément des médicaments ayant des propriétés β -bloquantes, ainsi que des médicaments pouvant diminuer les taux de catécholamines (p. ex. réserpine et inhibiteurs de la monoamine-oxydase), afin de détecter les signes d'hypotension et/ou une bradycardie sévère.

Digoxine : l'utilisation combinée de bêtabloquants et de digoxine peut induire un allongement additif du temps de conduction auriculoventriculaire (AV).

Inhibiteurs calciques de type vérapamil ou diltiazem, amiodarone ou autres antiarythmiques : En cas d'association avec le carvédilol, le risque de troubles de la conduction AV peut augmenter (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Des cas isolés de troubles de la conduction (très rarement accompagnés d'une défaillance hémodynamique) ont été observés en lien avec l'utilisation concomitante du carvédilol et du diltiazem. Si le carvédilol doit être administré en concomitance avec des inhibiteurs calciques de type vérapamil ou diltiazem, de l'amiodarone ou d'autres antiarythmiques, une surveillance de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et du rythme cardiaque (ECG) sera recommandée, comme avec d'autres agents ayant des propriétés bêtabloquantes (voir également rubrique 4.4).

Clonidine : l'utilisation de clonidine, de réserpine, de guanéthidine, de méthyldopa ou de guanfacine en concomitance avec des bêtabloquants peut renforcer l'effet d'abaissement de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Si l'administration concomitante de bêtabloquants et de clonidine doit être interrompue, il conviendra d'arrêter le bêtabloquant en premier. Le traitement par la clonidine pourra ensuite être interrompu quelques jours plus tard, après une diminution progressive.

Antihypertenseurs : comme avec d'autres bêtabloquants, le carvédilol peut potentialiser l'action des médicaments antihypertenseurs (comme les antagonistes des récepteurs α_1) et des médicaments qui peuvent entraîner des événements indésirables hypotenseurs (p. ex. barbituriques, phénothiazines, antidépresseurs tricycliques, vasodilatateurs et alcool).

Anesthésiques : une surveillance attentive des signes vitaux est recommandée pendant l'anesthésie, en raison des effets synergiques inotropes négatifs et hypotenseurs du carvédilol, des médicaments anesthésiques et des narcotiques (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

AINS : l'utilisation concomitante de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de bêtabloquants peut provoquer une augmentation de la tension artérielle et une diminution du contrôle de la tension artérielle.

Bronchodilatateurs bêtamimétiques : les bêtabloquants non cardiosélectifs contrecarrent les effets bronchodilatateurs des bronchodilatateurs bêtamimétiques. Il est recommandé de surveiller attentivement les patients.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune expérience clinique adéquate avec le carvédilol chez la femme enceinte. Des études sur les animaux ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire, ce qui peut donner lieu à un décès fœtal in utero

et à des naissances immatures et prématurées. De plus, des effets indésirables (en particulier, hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Pendant la période postnatale, il peut exister un risque accru de complications cardiaques et pulmonaires chez le nouveau-né.

Par conséquent, le carvédilol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que les bénéfices pour la mère ne justifient le risque potentiel pour l'enfant à naître ou le nouveau-né.

Le traitement par bêtabloquants devra être arrêté 48 à 72 heures avant la date prévue du terme. Si cela n'est pas possible, alors le nouveau-né devra impérativement être surveillé pendant les 48 à 72 premières heures de sa vie.

Allaitement

Des études réalisées chez l'animal ont démontré que le carvédilol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel de rates et s'y accumulent. Chez les humains, l'excrétion du carvédilol dans le lait maternel n'a pas été étudiée. Le carvédilol est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Des études sur les animaux ont mis en évidence une altération de la fertilité des femelles après un traitement par le carvédilol (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

En raison de la variabilité interindividuelle des réactions (p. ex. étourdissements, fatigue), l'aptitude à conduire des véhicules, à utiliser des machines ou à réaliser un travail sans un soutien stable peut être altérée. C'est particulièrement le cas au début de traitement, après des augmentations de la dose, en cas de modification de produit et en cas d'association avec l'alcool.

4.8 Effets indésirables

(a) Résumé du profil de sécurité

La fréquence des effets indésirables ne dépend pas de la dose, à l'exception des étourdissements, des troubles visuels et de la bradycardie.

(b) Tableau des effets indésirables

Le risque de la plupart des effets indésirables associés au carvédilol est similaire pour toutes les indications. Les exceptions sont décrites dans la sous-rubrique (c).

Les catégories de fréquence sont :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Le Tableau 1 résume les effets indésirables rapportés en lien avec l'utilisation du carvédilol dans le cadre d'études pivot pour les indications suivantes : insuffisance cardiaque chronique, dysfonction ventriculaire gauche suite à un infarctus du myocarde aigu, hypertension artérielle et traitement à long terme d'une angine de poitrine chronique.

Tableau 1 Effets indésirables issus des études cliniques

Système d'organes	Effet indésirable	Fréquence
<i>Infections et infestations</i>	Bronchite	Fréquent
	Pneumonie	Fréquent
	Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent
	Infections des voies urinaires	Fréquent
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Anémie	Fréquent
	Thrombopénie	Rare
	Leucopénie	Très rare
<i>Affections du système immunitaire</i>	Hypersensibilité (réactions allergiques)	Très rare
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Gain pondéral	Fréquent
	Hypercholestérolémie	Fréquent
	Détérioration des mécanismes de régulation de la glycémie (hyperglycémie, hypoglycémie) chez les patients diabétiques	Fréquent
<i>Affections psychiatriques</i>	Dépression, humeurs dépressives	Fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent
	Cauchemars	Peu fréquent
	Hallucinations	Peu fréquent
	Confusion	Peu fréquent
	Psychoses	Très rare
<i>Affections du système nerveux</i>	Sensations vertigineuses	Très fréquent
	Céphalée	Très fréquent
	Présyncope, syncope	Fréquent
	Paresthésie	Peu fréquent
<i>Affections oculaires</i>	Déficiences visuelles	Fréquent
	Diminution de la production de larmes (sécheresse oculaire)	Fréquent
	Irritation des yeux	Fréquent
<i>Affections cardiaques</i>	Insuffisance cardiaque	Très fréquent
	Bradycardie	Fréquent
	Hypervolémie	Fréquent
	Rétention hydrique	Fréquent
	Bloc AV	Peu fréquent
	Angine de poitrine	Peu fréquent
<i>Affections vasculaires</i>	Hypotension	Très fréquent
	Hypotension orthostatique	Fréquent
	Troubles de la circulation périphérique (extrémités froides, maladie occlusive périphérique, détérioration de la claudication intermittente et syndrome de Raynaud)	Fréquent

	Hypertension	Fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Dyspnée	Fréquent
	Œdème pulmonaire	Fréquent
	Asthme chez les patients prédisposés	Fréquent
	Congestion nasale	Rare
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Nausées	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Vomissements	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
	Constipation	Peu fréquent
	Bouche sèche	Rare
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la gamma-glutamyltransférase (GGT)	Très rare
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Réactions cutanées (p. ex. rash allergique, dermatite, urticaire, prurit, psoriasis et lésions cutanées nodulaires)	Peu fréquent
	Réactions cutanées sévères (p. ex. érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)	Fréquence indéterminée
	Alopécie	Fréquence indéterminée
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>	Douleur à un membre	Fréquent
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Insuffisance rénale et fonction rénale anormale chez des patients présentant une maladie vasculaire généralisée et/ou une maladie rénale	Fréquent
	Troubles de la miction	Fréquent
	Incontinence urinaire chez les femmes	Très rare
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Dysérection	Peu fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie (fatigue importante)	Très fréquent
	Douleur	Fréquent
	Œdème	Fréquent

(c) Description de certains effets indésirables

Les étourdissements, la syncope, les céphalées et l'asthénie sont habituellement de nature légère et surviennent plus souvent au début du traitement.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive, une aggravation de l'insuffisance cardiaque et une rétention hydrique peuvent survenir pendant l'augmentation progressive de la dose de carvedilol (voir rubrique 4.4).

L'insuffisance cardiaque est un effet indésirable fréquemment rapporté, tant chez les patients traités par placebo que chez les patients traités par carvedilol (respectivement 14,5 % et 15,4 %, chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus aigu du myocarde).

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée pendant le traitement par carvedilol chez des patients ayant une insuffisance cardiaque chronique s'accompagnant d'une tension artérielle faible, une cardiopathie ischémique et une maladie vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

En tant que classe, les bêtabloquants peuvent transformer un diabète latent en un diabète manifeste, aggraver un diabète manifeste et provoquer une inhibition de la contre-régulation de la glycémie.

Affections du rein et des voies urinaires

Le carvedilol peut causer une incontinence urinaire chez les femmes, qui disparaît à l'arrêt du médicament.

Affections cardiaques

Arrêt du nœud sinusal chez les patients prédisposés (par ex., les patients âgés ou les patients présentant une bradycardie préexistante, un dysfonctionnement du nœud sinusal ou un bloc AV).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Hyperhidrose

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Un surdosage peut provoquer une hypotension sévère, une bradycardie, une insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique, un arrêt du nœud sinusal et un arrêt cardiaque. Des problèmes respiratoires, des bronchospasmes, des vomissements, une réduction de la conscience et des convulsions généralisées peuvent également survenir.

Traitement

En plus du traitement général de soutien, surveiller les paramètres vitaux et les corriger, si nécessaire, dans une unité de soins intensifs ; dans certains cas, une ventilation mécanique pourra être requise.

L'absorption du carvedilol dans le tractus gastro-intestinal peut être diminuée grâce à un lavage gastrique, à l'utilisation du charbon activé et à l'administration d'un laxatif.

Le patient devra être placé en position couchée sur le dos.

L'atropine (0,5 mg à 2 mg IV) peut être utilisée en cas de bradycardie excessive ; chez les patients présentant une bradycardie réfractaire, il conviendra d'utiliser un pacemaker.

L'effet bêtabloquant du carvedilol peut être diminué de manière dose-dépendante grâce à l'administration intraveineuse lente d'agents sympathomimétiques (p. ex. isoprénaline, dobutamine, orciprénaline ou adrénaline), dont la dose est déterminée en fonction du poids corporel, ou neutralisé si nécessaire. Si un effet inotrope positif est requis, l'utilisation d'un inhibiteur de la phosphodiesterase, comme la milrinone, peut être envisagée. Le cas échéant, le glucagon (1 mg à 10 mg IV) peut être administré et suivi, si nécessaire, d'une perfusion lente de 2 à 5 mg par heure.

Si la vasodilatation périphérique prédomine dans le tableau clinique de l'intoxication, administrer de la norfénéfrine ou de la noradrénaline sous surveillance continue des paramètres circulatoires. En cas de bronchospasme, administrer des β -sympathicomimétiques (en aérosol ou par voie intraveineuse) ou de l'aminophylline par voie intraveineuse en injection lente ou en perfusion.

En cas de convulsions, il est recommandé d'administrer une injection intraveineuse lente de diazépam ou de clonazépam.

Note importante :

En cas de surdosage sévère s'accompagnant de symptômes de choc, poursuivre le traitement de soutien pendant une durée suffisamment longue, c.-à-d. jusqu'à ce que l'état du patient soit stabilisé, car il faut s'attendre à un allongement de la demi-vie d'élimination et de redistribution du carvedilol provenant des compartiments plus profonds. La durée du traitement par les antidotes dépend de la sévérité du surdosage. Les contre-mesures devront donc être poursuivies jusqu'à la stabilisation du patient.

Le carvedilol n'est pas éliminé par dialyse. Cela est dû au fait que la substance active – en raison, vraisemblablement, de sa forte liaison aux protéines plasmatiques – n'est pas dialysée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêtabloquants, alpha et bêtabloquants

Code ATC : C07AG02

Mécanisme d'action

Le carvedilol est un bêtabloquant non sélectif, vasodilatateur. Il diminue la résistance vasculaire périphérique, par blocage sélectif des récepteurs alpha-1. Il réprime également le système rénine-angiotensine, par blocage bêta non sélectif. L'activité de la rénine plasmatique diminue et la rétention hydrique est rare.

Le carvedilol n'exerce aucune activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI). Comme le propranolol, il possède des propriétés stabilisatrices de membranes.

Le carvedilol est un mélange racémique, constitué de deux stéréo-isomères. Dans les modèles animaux, les deux énantiomères semblaient exercer une activité de blocage alpha-adrénergique. Le blocage non sélectif des récepteurs bêta1- et bêta2-adrénergiques est principalement attribué à

l'énantiomère S(-).

Les propriétés anti-oxydantes du carvedilol et de ses métabolites ont été démontrées au cours d'études animales, réalisées *in vitro* et *in vivo*. Elles ont également été démontrées *in vitro*, dans certains types cellulaires chez l'être humain.

Le carvedilol n'affecte pas le rapport HDL/LDL de la lipoprotéine de haute densité (HDL) et de la lipoprotéine de basse densité (LDL).

Efficacité et sécurité cliniques

Des études cliniques ont montré les résultats suivants pour le carvedilol :

Hypertension

Le carvedilol abaisse la pression artérielle chez les patients hypertendus étant donné qu'il possède, en plus d'un effet bêta-bloquant, un effet α 1-bloquant avec activité vasodilatatrice. Chez les patients hypertendus, une réduction de la tension artérielle n'est pas associée à une augmentation simultanée de la résistance périphérique, comme c'est le cas avec les bêtabloquants purs. La fréquence cardiaque diminue légèrement. Le débit systolique reste inchangé. Le débit sanguin rénal et la fonction rénale restent normaux, ainsi que le débit sanguin périphérique. Une froideur des extrémités, souvent observée avec les bêtabloquants, survient donc rarement. Chez les patients hypertendus, le carvedilol augmente les concentrations plasmatiques de noréphéprine.

Maladie cardiaque coronarienne

Chez les patients atteints d'angor, un traitement prolongé par carvedilol semblait exercer un effet anti-ischémique et soulager la douleur. Des études hémodynamiques ont démontré que le carvedilol diminue la précharge et la postcharge ventriculaires.

Insuffisance cardiaque chronique

Chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque congestive, le carvedilol exerce un effet favorable sur l'hémodynamique, la fraction d'éjection et les dimensions du ventricule gauche. Le carvedilol diminue la mortalité et les besoins en hospitalisations de cause cardiovasculaire, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'effet du carvedilol est dose-dépendant.

Dans le cadre d'une vaste étude multicentrique, contre placebo, menée en double aveugle à l'échelle mondiale et évaluant la mortalité (COPERNICUS), 2 289 patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique et sévère stable, d'origine ischémique ou non, ayant déjà reçu un traitement standard optimisé (p. ex. avec des diurétiques, des inhibiteurs de l'ECA, optionnellement des digitaliques et/ou des vasodilatateurs), ont été randomisés pour recevoir soit du carvedilol (1 156 patients) soit un placebo (1 133 patients). Les patients ont présenté une dysfonction systolique ventriculaire gauche, avec une fraction d'éjection moyenne inférieure à 20 %. Le taux de mortalité total à un an était de 12,8 % au sein du groupe traité par le carvedilol, soit 35 % inférieur à celui du groupe traité par le placebo, qui était de 19,7 % ($p = 0,00013$). Le bénéfice relatif à la survie du patient sous carvedilol a été le même à travers toutes les sous-populations étudiées (p. ex. patients à haut risque [FE < 20 %, hospitalisation fréquente]). Au sein du groupe traité par le carvedilol, 41 % de patients de moins (5,3 %) qu'au sein du groupe traité par le placebo (8,9 %) ont été victimes d'une mort subite d'origine cardiaque.

Les critères d'évaluation secondaires combinés – *Décès ou hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque* (diminution de 31 %), *Décès ou hospitalisation en raison d'un problème cardiovasculaire* (diminution de 27 %) et *Décès ou hospitalisation toutes causes confondues* (diminution de 24 %) – ont

tous été considérablement plus faibles au sein du groupe traité par le carvedilol qu'au sein du groupe recevant le placebo (valeur de p pour tous < 0,00004).

L'incidence des effets indésirables graves au cours de l'étude a été inférieure au sein du groupe traité par le carvedilol par rapport au groupe recevant le placebo (39,0 % contre 45,4 %). Même au cours de la phase de titration, aucune augmentation de l'incidence d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque n'a été observée au sein du groupe traité par le carvedilol par rapport au groupe recevant le placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après la prise d'une capsule de 25 mg, les sujets sains étudiés ont rapidement absorbé le carvedilol – après environ une heure et demie (t_{max}) – avec une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 21 mg/L. Après son ingestion, le carvedilol est soumis à un métabolisme de premier passage marqué, qui a entraîné une biodisponibilité absolue d'environ 25 % chez les sujets de sexe masculin étudiés. Le carvedilol est un racémique et l'énantiomère S semble se dégrader plus rapidement avec une biodisponibilité orale absolue 15 % supérieure à celle de l'énantiomère R, qui a une biodisponibilité orale absolue de 31 %. La concentration plasmatique maximale du carvedilol R est environ deux fois celle du carvedilol S.

Des études *in vitro* ont montré que le carvedilol est un substrat de la glycoprotéine P, un transporteur intestinal. Le rôle de la glycoprotéine P dans la distribution du carvedilol a également été confirmé *in vivo* chez les sujets étudiés.

Distribution

Le carvedilol est hautement lipophile et sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %. Le volume de distribution se situe entre 1,5 et 2 L/kg. Les patients présentant une cirrhose du foie ont un volume de distribution plus élevé.

Biotransformation

Dans le foie humain, le carvedilol est presque entièrement converti par oxydation et conjugaison en un grand nombre de métabolites, presque tous excrétés par voie biliaire. Une circulation entéro-hépatique a été détectée chez les animaux.

La déméthylation et l'hydroxylation permettent de former trois métabolites actifs dotés d'effets bêtabloquants au niveau du groupe phénolique. Des études précliniques ont montré que ces effets sont environ 13 fois plus puissants avec le métabolite 4-hydroxyphénol qu'avec le carvedilol. Par rapport au carvedilol, ces trois métabolites actifs ont un faible effet vasodilatateur. Les concentrations des trois métabolites actifs chez les humains sont environ 10 fois plus faibles que celles du carvedilol. Deux des métabolites hydroxycarbazole du carvedilol sont de très puissants antioxydants, d'une puissance de 30 à 80 fois supérieure à celle du carvedilol.

Chez les métaboliseurs lents, l'effet vasodilatateur de la substance active peut être potentialisé.

Les études pharmacocinétiques chez les humains ont montré que le métabolisme oxydatif du carvedilol est stéréosélectif. Les résultats d'une étude *in vitro* suggèrent que plusieurs iso-enzymes du cytochrome P450, y compris le CYP2D6, le CYP3A4, le CYP2E1, le CYP2C9 et le CYP1A2, peuvent être impliqués dans les processus d'oxydation et d'hydroxylation.

Les études menées chez des volontaires sains et des patients ont montré que l'énantiomère R est principalement métabolisé par le CYP2D6, tandis que l'énantiomère S est principalement métabolisé par le CYP2D6 et le CYP2C9.

Polymorphisme génétique

Les résultats des études de pharmacocinétique réalisées chez les humains ont montré que le CYP2D6 joue un rôle important dans le métabolisme du carvédilol R et du carvédilol S. Par conséquent, les concentrations plasmatiques du carvédilol R et du carvédilol S sont élevées chez les métaboliseurs lents. En termes de pertinence clinique, les résultats ne sont pas concluants.

Élimination

Suite à l'administration d'une dose unique de 50 mg de carvédilol, environ 60 % de la dose est sécrétée dans la bile et excrétée sous forme de métabolites dans les selles, et ce, en l'espace de 11 jours. Suite à l'administration d'une dose unique, seulement 16 % de la dose est à peu près éliminée dans les urines sous forme de carvédilol et de métabolites du carvédilol. L'excrétion rénale de la substance active sous forme inchangée a été inférieure à 2 %. Suite à une perfusion intraveineuse de 12,5 mg de carvédilol, la clairance plasmatique chez les sujets étudiés a atteint environ 600 mL/min et la demi-vie d'élimination était d'environ 2,5 heures.

La demi-vie d'élimination d'une capsule de 50 mg, auprès des mêmes sujets étudiés, a été de 6,5 heures, ce qui correspond également à la demi-vie d'absorption de la capsule. Suite à l'ingestion du médicament, la clairance corporelle totale du carvédilol S est d'environ deux fois celle du carvédilol R.

Linéarité/non-linéarité

Une corrélation linéaire existe entre la dose et la concentration plasmatique maximale (C_{max}).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Insuffisance hépatique

Une étude de pharmacocinétique menée chez les patients atteints de cirrhose a montré que la disponibilité systémique (ASC) du carvédilol était, chez les patients présentant une insuffisance hépatique, 6,8 fois supérieure à celle des individus n'ayant pas de problèmes de foie. Le carvédilol est par conséquent contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement manifeste (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'hypertension artérielle et d'une maladie rénale, les valeurs de l'ASC, de la demi-vie d'élimination et de la concentration plasmatique maximale, ne changent pas de manière significative. L'excrétion rénale de la substance active sous forme inchangée diminue chez les patients présentant une maladie rénale ; toutefois, les altérations des paramètres pharmacocinétiques sont minimales. L'autorégulation du débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire demeurent inchangées lors d'un traitement à long terme par le carvédilol. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une maladie rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

Le carvédilol n'est pas éliminé pendant la dialyse, étant donné qu'il est incapable de traverser la membrane de dialyse (probablement en raison d'une forte liaison aux protéines plasmatiques).

Patients atteints d'une insuffisance cardiaque

Au cours d'une étude réalisée auprès de 24 patients japonais souffrant d'une insuffisance cardiaque, la

clairance du carvédilol R et du carvédilol S a été considérablement plus faible que ce qui était prévu sur la base des données recueillies auprès de volontaires sains. Ces résultats suggèrent que la pharmacocinétique du carvédilol R et du carvédilol S est considérablement altérée par l'insuffisance cardiaque.

Population pédiatrique

Les études menées chez les enfants et les adolescents ont montré que la clairance associée au poids est considérablement plus élevée que chez les adultes.

Personnes âgées

La pharmacocinétique du carvédilol chez les patients hypertendus n'a pas été considérablement affectée par l'âge. Dans le cadre d'une étude réalisée auprès de patients âgés hypertendus, le profil d'effets indésirables ne s'est pas montré différent de celui des patients plus jeunes. Au cours d'une autre étude, qui incluait des patients âgés atteints d'une maladie cardiaque coronarienne, aucune différence n'a été rapportée en termes d'événements indésirables entre les personnes âgées et les patients plus jeunes. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Sur la base des études conventionnelles réalisées sur la pharmacologie de sécurité, la toxicité associée à l'utilisation de doses répétées, la toxicité du produit sur la reproduction et le développement, la génotoxicité et le potentiel cancérogène, les études précliniques ne laissent pas entendre que des risques particuliers existent pour les humains.

Des tests standard n'ont montré aucun signe de potentiel mutagène ou tumorigène du carvédilol.

L'administration du carvédilol à des doses toxiques (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 x la MRHD) chez des rates adultes, a montré une diminution de la fertilité (diminution de la fréquence des accouplements et diminution du nombre de corps jaunes et du nombre de sites d'implantation intra-utérine).

Le carvédilol n'a présenté aucun effet tératogène dans le cadre des études évaluant la toxicité du médicament sur les embryons, chez les rats et les lapins. Toutefois, des effets embryotoxiques et une altération de la fertilité ont été mis en évidence chez les lapins, à des doses inférieures aux doses toxiques pour les mères.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Povidone K30
Silice colloïdale anhydre.
Stéarate de magnésium

Agents colorants :

Les comprimés de 6,25 mg contiennent également : oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacons en polyéthylène (PE-HD) :

4 ans

Plaquettes :

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons et bouchons en polyéthylène (PE-HD) :

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de la lumière.

Plaquettes (Al/PVC) :

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

6,25 mg et 25 mg :

Flacons et bouchons en polyéthylène (PE/HD) : 28, 30, 60, 100, 250 et 500 comprimés.

6,25 mg ; 25 mg et 50 mg :

Plaquettes (Al/PVC) contenues dans une boîte en carton : 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 98, 98 x 1 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Carvedilol Sandoz 6,25 mg comprimés (plaquettes en PVC/aluminium) : BE251045

Carvedilol Sandoz 6,25 mg comprimés (flacons en polyéthylène) : BE484791

Carvedilol Sandoz 25 mg comprimés (plaquettes en PVC/aluminium) : BE251063

Carvedilol Sandoz 25 mg comprimés (flacons en polyéthylène) : BE484817

Carvedilol Sandoz 50 mg comprimés (plaquettes en PVC/aluminium) : BE251072

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05/05/2003

Date de dernier renouvellement : 04/08/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2022

Approbation : 04/2023