

## 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

Carvédilol est utilisé chez les adultes.

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 carvédilol 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 carvédilol.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Carvédilol 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 carvédilol 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.

La dose journalière de 50 mg de carvédilol ne doit pas être dépassée.

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 carvédilol 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 carvédilol 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 carvédilol 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 carvédilol.

La dose d'entretien nécessaire doit être déterminée individuellement pour chaque patient sous surveillance médicale stricte. Le traitement à long terme doit alors être effectué avec la dose la plus élevée tolérée.

Si le traitement par carvédilol 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 carvédilol 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***

La posologie doit être déterminée 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 carvédilol chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (*voir également rubrique 5.2*).

### ***Insuffisance hépatique***

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

### ***Population pédiatrique***

La sécurité du carvédilol chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie. Par conséquent, l'utilisation du carvédilol 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).

### ***Durée d'utilisation***

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 carvédilol, afin d'éviter toute chute excessive potentielle de la pression artérielle.

Etant donné que l'expérience clinique disponible est insuffisante, le carvédilol 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  $\alpha_1$  ou avec des agonistes des récepteurs  $\alpha_2$ .

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

##### **Insuffisance cardiaque chronique congestive**

En général, le carvédilol 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 carvédilol 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 carvédilol. Carvédilol 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 carvédilol, 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 carvédilol, 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 carvédilol. Si de tels symptômes surviennent, la dose de diurétique devra être augmentée sans augmenter davantage la dose de carvédilol, jusqu'à ce qu'une stabilisation clinique soit obtenue. Toutefois, occasionnellement, il peut s'avérer nécessaire de diminuer la dose de carvédilol 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 carvedilol, 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 carvedilol. Si la fonction rénale se dégrade, la dose de carvedilol 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 carvedilol, 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 carvedilol 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 carvedilol (voir rubrique 4.3).

#### **Diabète**

La prudence est de rigueur en cas d'administration de carvedilol 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 carvedilol 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 bloqueurs des récepteurs  $\beta$  peuvent augmenter la résistance à l'insuline et masquer les symptômes de l'hypoglycémie. D'autre part, de nombreuses études ont démontré que les bloqueurs des récepteurs  $\beta$  vasodilatateurs, comme le carvedilol, 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 (comme la maladie de Raynaud), car les bloqueurs des récepteurs  $\beta$  peuvent aggraver les symptômes d'insuffisance artérielle ou en précipiter la survenue.

### **Thyrotoxicose (hyperthyroïdie)**

Le carvédilol 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 carvédilol et des médicaments anesthésiques.

### **Bradycardie**

Le carvédilol peut provoquer une bradycardie. Si le pouls du patient ralentit à moins de 55 battements par minute, réduire la posologie du carvédilol. Carvédilol 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 carvédilol aux patients ayant des antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité ainsi qu'aux patients subissant un traitement de désensibilisation, car les  $\beta$ -bloquants peuvent augmenter tant la sensibilité aux allergènes que la sévérité des réactions anaphylactiques.

### **Risque de réaction anaphylactique**

Lors de la prise des bloqueurs des récepteurs  $\beta$ , les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques graves à divers allergènes peuvent être plus sensibles à des expositions répétées, qu'elles soient accidentelles, diagnostiques ou thérapeutiques. Ces patients peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions allergiques.

### **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 carvédilol (voir également rubrique 4.8). Le carvédilol doit être interrompu de manière permanente chez les patients qui développent des réactions cutanées sévères attribuables au carvédilol.

### **Psoriasis**

Les patients avec antécédents de psoriasis associé à un traitement par bloqueurs des récepteurs  $\beta$  ne doivent prendre le carvédilol 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  $\alpha$ -bloquant avant d'utiliser tout  $\beta$ -bloquant. Même si le carvédilol exerce une action pharmacologique tant  $\alpha$ -bloquante que  $\beta$ -bloquante, il n'existe aucune expérience concernant son utilisation au cours de cette affection. Carvédilol 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 carvédilol à des patients suspectés d'être atteints d'un phéochromocytome.

**Angor de Prinzmetal**

Les médicaments avec effet  $\beta$ -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 carvedilol chez ces patients, même si l'activité  $\alpha$ -bloquante du carvedilol permet de prévenir ces symptômes. Le carvedilol 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 carvedilol 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 carvedilol ne doit pas être arrêté brutalement, en particulier chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique. L'arrêt du traitement par carvedilol doit être progressif (sur une période de deux semaines).

**Utilisation comme agent dopant**

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

**Excipients****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.

**Population pédiatrique**

L'utilisation du carvedilol n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité.

**Patients âgés**

Les patients âgés peuvent être plus sensibles au carvedilol et doivent être surveillés plus attentivement.

Comme pour les autres bloqueurs des récepteurs  $\beta$  et en particulier chez les patients coronariens, le carvedilol doit être arrêté progressivement.

**Insuffisance rénale**

La circulation sanguine rénale autorégulatrice est maintenue et la filtration glomérulaire reste inchangée pendant le traitement chronique par le carvedilol. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, aucune modification des recommandations posologiques du carvedilol n'est justifiée (voir rubrique 4.2).

**Insuffisance hépatique**

Le carvedilol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement manifeste (voir rubrique 4.3). Une étude pharmacocinétique réalisée chez des patients cirrhotiques a montré que l'exposition (ASC) au carvedilol était multipliée par 6,8 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique par rapport aux volontaires sains.

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

### Interactions pharmacocinétiques

#### Impact du carvedilol sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le carvedilol 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 carvedilol. De plus, la biodisponibilité du carvedilol 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 carvedilol (voir rubrique 4.4). Le carvedilol n'a aucun effet sur la digoxine administrée par voie intraveineuse.

*Ciclosporine et tacrolimus* : 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 carvedilol. Il semblerait que le carvedilol 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. En outre, il semble que le CYP3A4 soit impliqué dans le métabolisme du carvedilol. Le tacrolimus étant un substrat de la glycoprotéine P et du CYP3A4, sa pharmacocinétique peut également être influencée par le carvedilol par le biais de ces mécanismes d'interaction.

#### 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-adrénérique 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.

*Alcool* : La consommation concomitante d'alcool peut influencer l'effet antihypertenseur du carvedilol et provoquer diverses réactions indésirables. Il a été démontré que la consommation d'alcool a des effets hypotenseurs aigus qui peuvent potentialiser la réduction de la pression artérielle provoquée par le carvedilol. Le carvedilol étant peu soluble dans l'eau mais très soluble dans l'éthanol, la présence d'alcool pourrait affecter la vitesse et/ou l'étendue de l'absorption intestinale du carvedilol en augmentant sa solubilité. En outre, il a été démontré que le carvedilol est partiellement métabolisé par le CYP2E1, une enzyme connue pour être à la fois induite et inhibée par l'alcool.

*Jus de pamplemousse* : La consommation d'une dose unique de 300 ml de jus de pamplemousse a entraîné une augmentation de 1,2 fois de l'ASC du carvedilol par rapport à l'eau. Bien que la pertinence clinique de cette observation ne soit pas claire, il est conseillé aux patients d'éviter l'ingestion concomitante de jus de pamplemousse, au moins jusqu'à ce qu'une relation dose-effet stable soit établie.

### Interactions pharmacodynamiques

*Insuline ou agents antidiabétiques* : les agents ayant des propriétés de blocage des récepteurs  $\beta$  peuvent renforcer l'effet hypoglycémiant de l'insuline et des hypoglycémiantes oraux. Les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués ou atténués (en particulier la tachycardie). Chez les patients prenant de l'insuline ou des hypoglycémiantes oraux, il est donc recommandé de surveiller régulièrement la glycémie (voir rubrique 4.4).

*Agents diminuant les taux de catécholamines* : surveiller étroitement les patients prenant simultanément des médicaments ayant des propriétés  $\beta$ -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 médicaments 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  $\alpha_1$ ) 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 bloqueurs des récepteurs  $\beta$  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 bloqueurs des récepteurs  $\beta$  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 bloqueurs des récepteurs  $\beta$  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.

L'allaitement doit donc être interrompu en cas de traitement par le carvédilol.

### 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, de la bradycardie et de l'augmentation de l'insuffisance cardiaque.

### (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>	Déficience visuelle	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 (rétention d'eau)	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 carvédilol (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 carvédilol (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 carvédilol 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 bloqueurs des récepteurs  $\beta$  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 carvédilol 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, [www.afmmps.be](http://www.afmmps.be), Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@fagg-afmmps.be](mailto:adr@fagg-afmmps.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 carvédilol 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.

Les antidotes suivants sont disponibles :

- Pour la bradycardie :

Atropine 0,5 mg à 2 mg IV, si la bradycardie est réfractaire au traitement, un traitement par stimulateur cardiaque doit être administré.

- En cas d'hypotension ou de choc :

Substituts plasmatiques et sympathomimétiques si nécessaire.

L'effet  $\beta$ -bloquant du carvédilol 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  $\beta$ -sympathomimétiques (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 carvédilol 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 carvédilol 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 carvédilol est un racémate des deux stéréo-isomères R- et S-carvédilol, qui possède des propriétés de blocage  $\alpha$  et  $\beta$  dans l'intervalle des doses thérapeutiques. L'énantiomère S inhibe de manière compétitive et non sélective les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, tandis que les deux énantiomères ont les mêmes propriétés de blocage spécifiques des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques. Par conséquent, il a des effets chrono-, dromo-, bathmo- et inotropes négatifs sur le cœur. À des concentrations plus élevées, le carvédilol présente un effet de blocage des canaux calciques faible à modéré. Il n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque et (comme le propranolol) possède des propriétés stabilisatrices de la membrane.

#### Effets pharmacodynamiques

Outre les effets cardiovasculaires dus au blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques décrits plus en détail ci-dessous, le carvédilol réduit la résistance vasculaire périphérique grâce à son blocage sélectif des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques. En outre, son activité de blocage des canaux calciques peut augmenter le flux sanguin dans des lits vasculaires spécifiques tels que la circulation cutanée. Par son action  $\beta$ -

bloquante, le carvedilol supprime le système rénine-angiotensine-aldostérone, réduisant ainsi la libération de rénine et diminuant la rétention d'eau. Il réduit l'augmentation de la pression artérielle provoquée par la phényléphrine (un agoniste  $\alpha$ 1-adrénergique), mais pas l'augmentation de la pression artérielle provoquée par l'angiotensine II. Il a également été démontré que le carvedilol a des effets protecteurs sur les organes, qui sont probablement dus, au moins en partie, à des propriétés supplémentaires allant au-delà de ses effets de blocage des récepteurs adrénergiques. Il possède de puissantes propriétés antioxydantes associées aux deux énantiomères et est un piègeur de radicaux réactifs de l'oxygène. Une diminution du stress oxydatif a été obtenue dans des études cliniques en mesurant divers marqueurs pendant le traitement chronique des patients par le carvedilol. En outre, il a des effets antiprolifératifs sur les cellules musculaires lisses vasculaires humaines. Un rapport normal entre le cholestérol HDL et le cholestérol LDL est maintenu pendant le traitement par le carvedilol. Chez les patients hypertendus présentant une dyslipidémie, un effet favorable sur le profil lipidique a été démontré.

### 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 bêtabloquant, un effet  $\alpha$ 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 noréphrine.

#### *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.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du carvedilol chez les enfants et les adolescents n'ont pas pu être établies en raison du nombre et de la portée limités des études. Les études disponibles se sont concentrées sur le traitement de l'insuffisance cardiaque pédiatrique, qui diffère de la maladie chez l'adulte en termes de caractéristiques et d'étiologie. Bien qu'un certain nombre d'études préliminaires et d'études d'observation portant sur cette pathologie, y compris des études sur l'insuffisance cardiaque secondaire à la dystrophie musculaire, aient fait état d'effets bénéfiques potentiels du carvedilol, les résultats des essais contrôlés randomisés concernant l'efficacité sont incohérents et peu concluants.

Les données de sécurité de ces études montrent que les effets indésirables étaient généralement comparables entre le groupe traité par le carvedilol et le groupe témoin. Toutefois, en raison du petit nombre de participants par rapport aux études menées chez les adultes et de l'absence générale d'un schéma posologique optimal pour les enfants et les adolescents, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour établir un profil de sécurité pédiatrique pour le carvedilol. L'utilisation du carvedilol chez les patients pédiatriques pose donc un problème de sécurité et n'est pas recommandée en raison du manque d'informations substantielles sur les bénéfices et les risques.

## **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 carvédilol 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 carvédilol. Par rapport au carvédilol, 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 carvédilol. Deux des métabolites hydroxycarbazole du carvédilol sont de très puissants antioxydants, d'une puissance de 30 à 80 fois supérieure à celle du carvédilol.

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 carvédilol 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. Il a été conclu que le polymorphisme génétique du CYP2D6 ne peut avoir qu'une signification clinique limitée. Cette évaluation est également étayée par l'observation que les différences de propriétés pharmacocinétiques dues au polymorphisme du CYP2D6 n'ont pas d'effet significatif sur la réponse pharmacodynamique chez les volontaires sains et qu'il n'y a pas d'association entre le génotype ou le phénotype du CYP2D6 et la dose de carvédilol ou le taux d'effets indésirables du médicament chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

### 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

L'étude de la liaison du carvedilol aux récepteurs adrénergiques par dosage des récepteurs radio et de la cinétique de son énantiomère s'est révélée proportionnelle à la dose, avec une relation linéaire lissée globale entre la réponse au traitement mesurée par l'augmentation de la fréquence cardiaque ergométrique et la dose logotransformée, les concentrations logotransformées de l'énantiomère S et l'occupation des récepteurs bêta1-adrénergiques. Comme pour d'autres bloqueurs des récepteurs  $\beta$ , il existe un découplage temporel entre l'exposition au médicament et l'effet pharmacodynamique, l'effet maximal en termes de fréquence cardiaque et de pression artérielle étant atteint plus tard que la concentration plasmatique maximale. Les différences métaboliques causées par les différents génotypes CYP2D6 entraînent des variations pharmacocinétiques significatives, mais n'ont pas d'influence sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle ou les effets secondaires, probablement en raison d'une compensation par les métabolites actifs et d'une relation concentration-effet globalement plate. Globalement, les relations dose-réponse et cinétique-dynamique du carvedilol sont déterminées par des interactions complexes entre la cinétique et la dynamique énantiospécifiques, la liaison aux protéines et l'implication des métabolites actifs, comme décrit précédemment dans cette section.

### Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

#### *Patients souffrant d'insuffisance hépatique*

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

#### *Patients souffrant d'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 minimes.

L'autorégulation du débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire demeurent inchangées lors d'un traitement à long terme par le carvedilol. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une maladie rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

Le carvedilol 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 carvedilol R et du carvedilol 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 carvedilol R et du carvedilol 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 carvedilol 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 carvedilol.

L'administration du carvedilol à des doses toxiques ( $\geq 200$  mg/kg,  $\geq 100$  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 carvedilol 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 : 5 mai 2003

Date de dernier renouvellement : 4 août 2014

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

01/2025

Date d'approbation : 01/2025