

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Carvedilol EG 6,25 mg comprimés

Carvedilol EG 25 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 6,25 mg de carvedilol.

Excipients à effet notoire

Un comprimé contient 72,25 mg de lactose monohydraté et 5,00 mg de saccharose.

Un comprimé contient 25 mg de carvedilol.

Excipients à effet notoire

Un comprimé contient 85,00 mg de lactose monohydraté et 60,00 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

Longueur: 8,8-9,2 mm, largeur: 3,8-4,2 mm, épaisseur: 2,6-3,3 mm, comprimés ovales, légèrement biconvexes et blancs, portant une barre de cassure d'un côté et l'impression S2 de l'autre côté. Les comprimés peuvent être divisés en doses égales.

Diamètre: 7,8-8,2 mm, épaisseur: 3,1-3,8 mm, comprimés ronds, légèrement biconvexes et blancs, présentant un bord biseauté et portant une barre de cassure d'un côté. Les comprimés peuvent être divisés en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Hypertension essentielle
- Angine de poitrine chronique stable
- Traitement adjuvant de l'insuffisance cardiaque chronique stable modérée à sévère

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Carvedilol EG est disponible en 2 concentrations: comprimés de 6,25 mg et 25 mg.

Hypertension essentielle

Carvedilol EG peut être utilisé dans le traitement de l'hypertension, seul ou associé à d'autres agents antihypertenseurs, notamment les diurétiques de type thiazide. Il est recommandé de prendre une dose journalière unique; la dose unique maximale recommandée est toutefois de 25 mg et la dose journalière maximale recommandée est de 50 mg.

Adultes

La posologie initiale recommandée est de 12,5 mg une fois par jour pendant les deux premiers jours. Le traitement est ensuite poursuivi sur la base d'une posologie de 25 mg/jour. Si nécessaire, la posologie peut être progressivement augmentée par intervalles de deux semaines ou plus rarement.

Personnes âgées

La posologie initiale recommandée en cas d'hypertension est de 12,5 mg une fois par jour, ce qui peut s'avérer suffisant dans la poursuite du traitement. Toutefois, si cette posologie ne produit pas le résultat thérapeutique escompté, elle peut être progressivement augmentée par intervalles de deux semaines ou plus rarement.

Angine de poitrine chronique stable

Il est recommandé de prendre une dose deux fois par jour.

Adultes

La posologie initiale est de 12,5 mg deux fois par jour pendant les deux premiers jours. Le traitement est ensuite poursuivi sur la base d'une posologie de 25 mg deux fois par jour. Si nécessaire, la posologie peut être progressivement augmentée par intervalles de deux semaines ou plus rarement, jusqu'à l'obtention de la posologie maximale recommandée de 100 mg par jour, répartie sur deux doses (deux fois par jour).

Personnes âgées

La posologie initiale recommandée est de 12,5 mg deux fois par jour pendant deux jours. Le traitement est ensuite poursuivi sur la base d'une posologie de 25 mg deux fois par jour, ce qui représente la posologie journalière maximale recommandée.

Insuffisance cardiaque

Le carvedilol est utilisé en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère, comme supplément associé au traitement de base traditionnel par diurétiques, inhibiteurs de l'ECA/ARAII, digitaliques et/ou vasodilatateurs. Le patient doit être stable d'un point de vue clinique (pas de modification de la classe NYHA, pas d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque) et le traitement de base doit être stabilisé pendant les 4 semaines au moins qui précèdent le traitement. En outre, le patient doit avoir une fraction d'éjection du ventricule gauche moins importante, une fréquence cardiaque > 50 pulsations/min. et une tension artérielle systolique > 85 mm Hg (voir rubrique 4.3).

La posologie initiale est de 3,125 mg deux fois par jour pendant deux semaines. Si cette posologie est bien tolérée, elle peut être augmentée lentement par intervalles d'au moins 2 semaines pour atteindre 6,25 mg deux fois par jour, puis 12,5 mg deux fois par jour et, enfin, 25 mg deux fois par jour. Il faut augmenter le dosage jusqu'au plus haut niveau de tolérance.

La posologie maximale recommandée est de 25 mg deux fois par jour pour les patients d'un poids inférieur à 85 kg et de 50 mg deux fois par jour pour les patients d'un poids supérieur à 85 kg, à condition que l'insuffisance cardiaque ne soit pas sévère. Le passage à un dosage de 50 mg deux fois par jour doit se faire avec prudence, sous stricte surveillance médicale du patient.

Une aggravation temporaire des symptômes d'insuffisance cardiaque peut apparaître au début du traitement ou après une augmentation de la posologie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère et/ou sous traitement diurétique à fortes doses. En général, cela ne requiert pas l'arrêt du traitement mais la posologie ne peut pas être augmentée. Après le début du traitement ou une augmentation de la posologie, le patient doit être suivi pendant deux heures par un médecin/un cardiologue. Avant chaque augmentation de posologie, un examen doit être effectué pour détecter d'éventuels symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou des symptômes de vasodilatation excessive (p. ex.: fonction rénale, poids corporel, tension artérielle, pouls et rythme cardiaque). Une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de la rétention d'eau se traite en augmentant la posologie du diurétique; la posologie de carvedilol ne doit pas être augmentée avant que l'état du patient ne soit stabilisé. En cas de bradycardie ou de ralentissement de la conduction AV, il faut d'abord contrôler la concentration de digoxine. Il peut parfois s'avérer nécessaire de réduire la

posologie de carvédilol ou d'arrêter tout à fait le traitement de manière temporaire. Même dans ces cas-là, il est souvent possible de poursuivre le titrage de la dose de carvédilol sans aucun problème.

Pendant le titrage de la dose, la fonction rénale, les thrombocytes et le glucose (en cas de DNID et/ou de DID) doivent être régulièrement contrôlés. Après le titrage de la dose, la fréquence des contrôles peut toutefois être réduite.

Si le traitement par carvédilol est interrompu pendant plus de deux semaines, il faut recommencer le traitement avec 3,125 mg deux fois par jour et l'augmenter progressivement selon les recommandations émises ci-dessus.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Le dosage doit être déterminé individuellement pour chaque patient. Selon les paramètres pharmacocinétiques, il n'existe cependant pas d'éléments indiquant qu'une adaptation de la posologie du carvédilol est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique modérée

Une adaptation de la posologie peut s'avérer nécessaire.

Enfants et adolescents (< 18 ans)

Les données d'efficacité et de sécurité du carvédilol sont insuffisantes.

Personnes âgées

Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets du carvédilol et doivent être suivis de plus près.

Comme avec les autres bêtabloquants et, en particulier, chez les patients coronariens, il convient d'arrêter le traitement par carvédilol progressivement (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés avec suffisamment de liquide. Ils ne doivent pas être pris lors du repas. La prise de carvédilol pendant le repas est toutefois conseillée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque afin de permettre une absorption plus lente et de réduire le risque d'hypotension orthostatique.

Les comprimés peuvent être divisés en doses égales.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance cardiaque instable/décompensée, insuffisance cardiaque appartenant à la classe NYHA IV de la classification des insuffisances cardiaques qui nécessitent un traitement inotrope intraveineux
- Antécédents de bronchospasme ou d'asthme.
- Maladie pulmonaire obstructive chronique avec obstruction des bronches ou asthme (voir rubrique 4.4)
- Insuffisance hépatique manifeste d'un point de vue clinique
- Bloc AV du deuxième ou du troisième degré (sauf si un pacemaker permanent a été placé)
- Bradycardie sévère (< 50 pulsations/min.)
- Bradycardie sinusale (y compris bloc sino-auriculaire)
- Choc cardiogénique
- Hypotension sévère (tension artérielle systolique < 85 mm Hg)
- Acidose métabolique
- Traitement intraveineux concomitant par vérapamil ou diltiazem (voir rubrique 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance cardiaque congestive chronique

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, il convient d'administrer tout d'abord le carvédilol en association à des diurétiques, des inhibiteurs de l'ECA/ARAII, des digitaliques et/ou des vasodilatateurs. Il faut commencer le traitement sous la surveillance d'un médecin hospitalier. Le traitement ne peut débuter que si l'état du patient est stabilisé avec un traitement de base traditionnel pendant au moins 4 semaines. Les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, une hyponatrémie et une hypovolémie, les patients âgés ou ceux ayant une tension artérielle basse au départ doivent être suivis pendant environ deux heures après la première dose ou après une augmentation de la posologie, étant donné les risques d'hypotension. Une hypotension consécutive à une vasodilatation excessive se traite d'abord en diminuant la posologie du diurétique. Si les symptômes persistent, la posologie de l'inhibiteur de l'ECA/ARAII peut être réduite. Au début du traitement ou pendant le titrage ascendant du carvédilol, il peut y avoir une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de la rétention d'eau. Dans ce cas, il faut augmenter la posologie du diurétique. Cependant, la diminution ou l'arrêt du traitement par carvédilol peut parfois s'imposer. La posologie du carvédilol ne peut être augmentée tant que les symptômes consécutifs à une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de l'hypotension suite à la vasodilatation ne sont pas sous contrôle.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique et traités par digitaliques, le carvédilol doit être administré avec prudence, les digitaliques et le carvédilol allongeant tous deux le temps de conduction AV (voir rubrique 4.5).

Fonction rénale dans l'insuffisance cardiaque congestive

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée pendant le traitement par carvédilol chez des patients présentant une insuffisance cardiaque ainsi qu'une tension artérielle basse (systolique < 100 mm Hg), une maladie cardiaque ischémique et une athérosclérose généralisée, maladie vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale latente. Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et présentant ces facteurs de risque, la fonction rénale doit être contrôlée pendant le titrage de la dose de carvédilol. En cas de détérioration significative de la fonction rénale, la posologie de carvédilol doit être diminuée ou le traitement arrêté.

Dysfonctionnement du ventricule gauche après un infarctus du myocarde aigu

Avant l'instauration du traitement par carvédilol, le patient doit être stable sur le plan clinique et avoir reçu un inhibiteur de l'ECA depuis au moins 48 heures, et la dose de l'inhibiteur de l'ECA doit être stable depuis au moins 24 heures.

Maladie pulmonaire obstructive chronique

Le carvédilol doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) avec une composante bronchospastique qui ne reçoivent pas de médication par voie orale ou par inhalation, et seulement si les avantages éventuels l'emportent sur le risque potentiel.

Chez les patients présentant une tendance au bronchospasme, une détresse respiratoire peut survenir en raison d'une possible augmentation de la résistance des voies aériennes. Les patients doivent être surveillés attentivement durant l'instauration du traitement et le titrage ascendant du carvédilol et la posologie de carvédilol doit être réduite si un signe de bronchospasme est observé durant le traitement.

Diabète

Le carvédilol peut masquer les symptômes et les signes d'hypoglycémie aiguë. Occasionnellement, une détérioration de l'équilibre glycémique liée à l'utilisation du carvédilol peut survenir chez les patients diabétiques souffrant d'insuffisance cardiaque. Par conséquent, les patients diabétiques prenant du carvédilol doivent faire l'objet d'une surveillance stricte basée sur des contrôles réguliers du taux de glucose dans le sang, en particulier lors du titrage de la dose, et l'antidiabétique doit être ajusté si nécessaire (voir rubrique 4.5). Les taux de glucose dans le sang doivent également être contrôlés attentivement après une longue période de jeûne.

Maladie vasculaire périphérique

Le carvédilol doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladie vasculaire périphérique étant donné que les β -bloquants peuvent accélérer ou aggraver les symptômes d'insuffisance artérielle.

Phénomène de Raynaud

Le carvédilol doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (p. ex.: phénomène de Raynaud) étant donné que les symptômes peuvent s'aggraver.

Thyréotoxicrose

Le carvédilol peut masquer les symptômes de la thyrotoxicose.

Anesthésie et chirurgie majeure

La prudence doit être de mise chez les patients devant subir une chirurgie générale en raison des effets inotropes négatifs synergiques du carvédilol et des agents anesthésiques.

Bien que les bêtabloquants réduisent le risque d'arythmies pendant l'anesthésie, le risque d'hypotension peut augmenter. De ce fait, la prudence doit être de mise lorsque certains anesthésiques sont utilisés. Des études plus récentes suggèrent toutefois que les bêtabloquants exercent un effet positif dans la prévention de la morbidité cardiaque périopératoire et dans la réduction de l'incidence des complications cardiovasculaires.

Bradycardie

Le carvédilol peut provoquer une bradycardie. Si la fréquence cardiaque tombe à moins de 55 pulsations par minute, il faut diminuer la dose de carvédilol.

Hypersensibilité

Une attention particulière est requise lorsque le carvédilol est administré à des patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité sévères et à des patients suivant un traitement de désensibilisation, car les bêtabloquants peuvent accroître la sensibilité aux allergènes ainsi que la gravité des réactions anaphylactiques.

Psoriasis

Les patients ayant des antécédents de psoriasis associé à un traitement par des bêtabloquants ne doivent prendre de carvédilol qu'après un examen du rapport bénéfice/risques.

Utilisation concomitante de bloquants des canaux calciques

Une surveillance étroite de l'ECG et de la tension artérielle est nécessaire chez les patients traités simultanément par des bloquants des canaux calciques du type vérapamil ou diltiazem ou par d'autres antiarythmiques.

Phéochromocytome

Chez les patients ayant un phéochromocytome, un traitement par alpha-bloquants doit être initié préalablement à l'utilisation de tout bêtabloquant. Bien que le carvédilol possède une activité alpha et bêta bloquante, il n'existe pas d'expérience suffisante concernant cette maladie. La prudence est donc recommandée chez ces patients.

Angor de Prinzmetal

Les agents ayant une activité bêtabloquante non sélective peuvent provoquer des douleurs thoraciques chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. Bien que l'activité alphabloquante du carvedilol puisse empêcher de tels symptômes, il n'existe pas d'expérience clinique avec le carvedilol chez ces patients. La prudence est toutefois recommandée lorsque le carvedilol est administré à des patients suspectés d'avoir un angor de Prinzmetal.

Lentilles de contact

Les porteurs de lentilles de contact doivent être avertis d'un risque de réduction de la sécrétion lacrymale.

Syndrome de sevrage

Comme dans le cas d'autres bêtabloquants, le carvedilol ne doit pas être arrêté brutalement. Ceci est particulièrement d'application pour les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique. Le traitement par carvedilol doit être arrêté progressivement en deux semaines, par exemple en réduisant la dose journalière de moitié tous les trois jours. Si nécessaire, un traitement de remplacement doit être initié au même moment afin de prévenir toute aggravation de l'angine de poitrine.

Autres mises en garde

Les patients dont on sait qu'ils métabolisent lentement la débrisoquine doivent être suivis attentivement au début du traitement (voir rubrique 5.2).

Étant donné le peu d'expérience clinique, le carvedilol ne doit pas être administré à des patients souffrant d'hypertension instable ou secondaire, d'hypotension orthostatique, d'une maladie cardiaque inflammatoire aiguë, d'une obstruction de type hémodynamique des valvules cardiaques ou de la chambre artérielle, d'une maladie artérielle périphérique avancée ou à des patients qui suivent un traitement concomitant par un antagoniste du récepteur α_1 ou un agoniste du récepteur α_2 .

En raison de son effet dromotrope négatif, le carvedilol doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'un bloc cardiaque du premier degré

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit totale en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

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

Interactions pharmacocinétiques

Le carvedilol est un substrat et un inhibiteur de la P-glycoprotéine. Par conséquent, la biodisponibilité des médicaments transportés par la P-glycoprotéine peut être augmentée lors d'une administration concomitante de carvedilol. De plus, la biodisponibilité de carvedilol peut être modifiée par des inducteurs ou inhibiteurs de la P-glycoprotéine.

Les inhibiteurs et les inducteurs du CYP2D6 et du CYP2C9 peuvent modifier le métabolisme systémique et/ou pré-systémique du carvedilol de manière stéréosélective, conduisant à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques de R- et S-carvedilol. Quelques exemples observés chez des patients ou des sujets sains sont signalés ci-dessous, la liste n'étant toutefois pas exhaustive.

Digoxine/digitoxine

Une augmentation d'environ 15 % des taux de digoxine à l'état d'équilibre et d'environ 13 % de la digitoxine a été observée en utilisant concomitamment du carvedilol et de la digoxine et de la digitoxine, respectivement. La digoxine et le carvedilol ralentissent la conduction AVII. Il est recommandé de plus fréquemment surveiller les concentrations plasmatiques de digoxine lorsque le traitement par carvedilol est instauré, arrêté ou ajusté (voir rubrique 4.4).

Inducteurs et inhibiteurs du métabolisme hépatique

Lors d'une étude réalisée chez 12 sujets sains, l'administration de rifampicine a diminué les concentrations plasmatiques du carvedilol d'environ 70 %, tout probablement par l'induction de la P-glycoprotéine entraînant une diminution de l'absorption intestinale de carvedilol.

La cimétidine a augmenté l'ASC d'approximativement 30 % mais n'a pas entraîné de modification de la C_{max} . Cependant, sur la base de l'effet relativement limité de la cimétidine sur les taux de carvedilol, la probabilité qu'une quelconque interaction cliniquement importante survienne est minime.

Les patients recevant des médicaments qui induisent les enzymes du cytochrome P450 (p. ex.: rifampicine et barbituriques) ou qui les inhibent (p. ex.: cimétidine, kétoconazole, fluoxétine, halopéridol, vérapamil, érythromycine, clarithromycine, télithromycine) doivent faire l'objet d'une étroite surveillance en cas de traitement concomitant par carvedilol car les inducteurs enzymatiques peuvent réduire les concentrations sériques de carvedilol tandis que les inhibiteurs enzymatiques peuvent les faire augmenter.

Ciclosporine

Deux études réalisées chez des patients qui avaient subi une transplantation rénale ou cardiaque et avaient reçu de la ciclosporine par voie orale, ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques de la ciclosporine après l'instauration d'un traitement par carvedilol. Chez environ 30 % des patients, il a fallu réduire la dose de ciclosporine afin de maintenir les concentrations de ciclosporine dans la fourchette thérapeutique, tandis qu'aucun ajustement ne s'est révélé nécessaire pour les autres patients. En moyenne, la dose de ciclosporine a été réduite d'environ 20 % chez ces patients. En raison de l'importante variabilité interindividuelle de l'ajustement posologique requis, il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine après l'instauration du traitement par carvedilol et d'ajuster la posologie de ciclosporine si nécessaire.

Antiarythmiques

Une surveillance étroite doit avoir lieu en cas d'administration concomitante de carvedilol et d'amiodarone (par voie orale) ou d'antiarythmiques de classe I. Une bradycardie, un arrêt cardiaque et une fibrillation ventriculaire ont été rapportés peu après l'instauration d'un traitement par bêtabloquants chez les patients traités par amiodarone. En cas de traitement concomitant par antiarythmiques de classe Ia ou Ic par voie intraveineuse, il existe un risque d'insuffisance cardiaque.

Amiodarone

Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque, l'amiodarone a diminué la clairance de S-carvedilol, probablement par inhibition du CYP2C9. La concentration plasmatique moyenne de R-

carvédilol n'avait pas été influencée. En conséquence, il existe un risque potentiel d'un β -blocage accru causé par une augmentation de la concentration plasmatique de S-carvédilol.

Fluoxétine

Lors d'une étude croisée randomisée réalisée chez 10 patients atteints d'une insuffisance cardiaque, l'administration concomitante de fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, a conduit à une inhibition stéréosélective du métabolisme de carvédilol avec une augmentation de 77 % de l'ASC moyenne de l'énantiomère R(+). Cependant, entre les groupes traités aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne les effets indésirables, la tension artérielle ou la fréquence cardiaque.

Interactions pharmacodynamiques

Insuline ou agents hypoglycémisants oraux

L'effet réducteur du taux de sucre dans le sang de l'insuline et des médicaments diabétiques oraux peut être renforcé. Des symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués ou atténués (en particulier la tachycardie). Chez les patients diabétiques prenant de l'insuline ou des agents hypoglycémisants oraux, un contrôle régulier des taux de glucose dans le sang est nécessaire.

Antihypertenseurs ou IMAO à action centrale

Le traitement concomitant par réserpine, guanéthidine, méthyl dopa, guanfacine et inhibiteurs des monoamine oxydases (tels que moclobémide ou phénelzine, à l'exception des inhibiteurs de la MAO-B) peut entraîner une nouvelle hypotension et/ou une bradycardie sévère. Il est recommandé de surveiller les fonctions vitales.

Digoxine

L'association de bêtabloquants et de digoxine peut conduire à un allongement additionnel du temps de conduction auriculoventriculaire (AV).

Vérapamil, diltiazem, amiodarone ou autres agents antiarythmiques

Associés au carvédilol, ceux-ci peuvent augmenter le risque de troubles de la conduction AV (voir rubrique 4.4).

Clonidine

L'administration concomitante de clonidine et d'agents aux propriétés bêtabloquantes peut intensifier les effets réducteurs de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Si le traitement concomitant par des agents aux propriétés bêtabloquantes et par clonidine doit être arrêté, il faut arrêter la prise de l'agent bêtabloquant en premier lieu. Le traitement par clonidine pourra être arrêté quelques jours plus tard en réduisant progressivement la dose.

Antagonistes calciques

Des cas isolés de troubles de la conduction (rarement avec risque hémodynamique) ont été observés lorsque le carvédilol et le diltiazem sont co-administrés. Comme c'est le cas avec d'autres agents aux propriétés bêtabloquantes, il est recommandé de surveiller l'ECG et la tension artérielle si le carvédilol doit être administré par voie orale avec des antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem (voir rubrique 4.4).

Dihydropyridines

L'administration de dihydropyridines (tels qu'amlodipine, félidipine, nifédipine) et de carvédilol doit se faire sous étroite surveillance, des cas d'insuffisance cardiaque et d'hypotension sévère ayant été rapportés.

Autres agents réduisant la tension artérielle

Le carvédilol peut intensifier les effets d'autres antihypertenseurs administrés concomitamment (p. ex.: des antagonistes des récepteurs α_1) et des médicaments aux effets secondaires antihypertenseurs tels que les barbituriques, les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, les agents vasodilatateurs et l'alcool ou avoir l'hypotension comme faisant partie de leur profil des effets indésirables.

Anesthésiques

Durant l'anesthésie, une attention particulière doit être accordée aux effets inotropes négatifs et hypotenseurs synergiques du carvédilol et des agents anesthésiques (voir rubrique 4.4).

AINS, œstrogènes et corticostéroïdes

L'effet antihypertenseur du carvédilol est réduit à cause de la rétention hydrosodée.

Sympathomimétiques à action alphamimétique et bêtamimétique

Risques d'hypertension et de bradycardie excessive.

Bronchodilatateurs bêta-agonistes

Les bêtabloquants non cardiosélectifs neutralisent les effets bronchodilatants des bronchodilatateurs bêta-agonistes. Une surveillance étroite des patients est recommandée.

Ergotamine

Augmentation de la vasoconstriction.

Agents bloquants neuromusculaires

Augmentation du bloc neuromusculaire.

Nitrates

Effets hypotenseurs accrus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'expérience clinique adéquate concernant le carvédilol chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition et le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Le carvédilol ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice éventuel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel.

Les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire, ce qui peut entraîner la mort intra-utérine du fœtus, une fausse couche et une naissance prématurée. En outre, des effets indésirables peuvent se produire chez le fœtus et le nouveau-né (surtout hypoglycémie, bradycardie, dépression respiratoire et hypothermie). Il existe un risque accru de complications cardiaques et pulmonaires pour le nouveau-né pendant la période postnatale. Les études animales n'ont mis en évidence aucune preuve substantielle de tératogénicité avec le carvédilol. Le traitement doit être arrêté 2 à 3 jours avant le jour prévu de la naissance. Si ce n'est pas possible, le nouveau-né doit être suivi pendant les 2 à 3 jours qui suivent la naissance.

Allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont démontré que le carvédilol ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On ignore si le carvédilol est excrété dans le lait chez la femme. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé durant l'administration du carvédilol.

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

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

En raison de la variabilité individuelle des réactions (p. ex. vertiges, fatigue), l'aptitude à conduire des véhicules, à utiliser des machines ou à travailler sans support stable peut être altérée, surtout au début

du traitement, après une augmentation de la posologie, lorsque la médication est modifiée et en cas d'association à de l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La fréquence des effets indésirables n'est pas liée à la dose, à l'exception des vertiges, des troubles de la vision et de la bradycardie.

Tableau des effets indésirables

Le risque lié à la plupart des effets indésirables associés au carvedilol est identique pour toutes les indications.

Les exceptions sont décrites dans la sous-rubrique description d'effets indésirables sélectionnés.

Dans cette rubrique, les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit: Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations		Bronchite, pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires			
Affections hématologique et du système lymphatique		Anémie		Thrombocytopénie	Leucopénie
Affections du système immunitaire					Hypersensibilité (réactions allergiques)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids, hypercholestérolémie, détérioration de l'équilibre glycémique (hyperglycémie, hypoglycémie) chez les patients atteints d'un diabète préexistant			
Affections psychiatriques		Dépression, humeur déprimée	Troubles du sommeil		
Affections du système nerveux	Vertiges, céphalée		Présyncope, syncope, paresthésie		
Affections		Troubles de la			

oculaires		vision, diminution du larmoiement (yeux secs), irritation oculaire			
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque	Bradycardie, œdème, hypervolémie, surcharge hydrique	Bloc auriculo-ventriculaire, angine de poitrine		
Affections vasculaires	Hypotension	Hypotension orthostatique, troubles de la circulation périphérique (extrémités froides, maladie vasculaire périphérique, aggravation de la claudication intermittente et phénomène de Raynaud)			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, œdème pulmonaire, asthme chez les patients prédisposés		Congestion nasale	
Affections gastro-intestinales		Nausée, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales			
Affections hépatobiliaires					Elévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la gammaglutamyl-transférase (GGT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Réactions cutanées (p. ex.: exanthème allergique, dermatite, urticaire, prurit, lésions cutanées psoriasiques et de type lichen plan), alopecie		Effets indésirables cutanés sévères (p. ex. érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)
Affections musculo-		Douleurs aux extrémités			

squelettiques et systémiques					
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale et fonction rénale anormale chez les patients atteints de maladie vasculaire diffuse et/ou d'insuffisance rénale latente, troubles de la miction			Incontinence urinaire chez la femme
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction érectile		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (fatigue)	Douleurs			

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les cas de vertiges, d'évanouissement, de maux de tête et de sensation de faiblesse sont généralement légers et risquent surtout de survenir au début du traitement.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, une aggravation de l'insuffisance cardiaque et de la rétention d'eau peuvent survenir durant le titrage ascendant de la dose de carvedilol (voir rubrique 4.4).

L'insuffisance cardiaque constitue un effet indésirable fréquemment rapporté tant chez les patients traités par placebo que chez les patients traités par carvedilol (14,5 % et 15,4 % respectivement, chez les patients présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche suite à un infarctus de myocarde aigu).

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée lors du traitement par carvedilol chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique ainsi qu'une tension artérielle basse, une maladie cardiaque ischémique et une maladie vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale latente (voir rubrique 4.4).

La classe des antagonistes des récepteurs adrénergiques β peut révéler un diabète latent, aggraver un diabète existant et inhiber la contre-régulation du glucose dans le sang.

Chez la femme, le carvedilol peut provoquer une incontinence urinaire qui disparaît à l'arrêt de la prise du médicament.

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:

Belgique

AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+33) 3 83 65 61 33
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél.: (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage peut provoquer une hypotension, une bradycardie, une insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique et un arrêt cardiaque sévères. Des troubles respiratoires, des bronchospasmes, des vomissements, des troubles de la conscience et des convulsions généralisées sont également possibles.

Traitement

Outre le traitement de soutien général, les paramètres vitaux doivent être surveillés et, si nécessaire, corrigés dans des conditions de soins intensifs.

De l'atropine peut être utilisée en cas de bradycardie excessive. Pour maintenir la fonction cardiovasculaire, l'administration de glucagon par voie intraveineuse ou de sympathomimétiques (dobutamine, isoprénaline) est recommandée. Si un effet inotrope positif est requis, l'administration d'inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE) doit être envisagée. Si la vasodilatation périphérique est le symptôme prépondérant du profil d'intoxication, il convient d'administrer de la norfénéphrine ou de la noradrénaline, en surveillant la circulation en permanence. En cas de bradycardie qui ne réagit pas aux médicaments, il est recommandé de placer un pacemaker.

Pour les bronchospasmes, il convient d'administrer au patient des β -sympathomimétiques (en aérosol ou par voie intraveineuse) ou de l'aminophylline par voie intraveineuse, au moyen d'une lente injection ou par perfusion. En cas de convulsions, il est recommandé d'administrer du diazépam ou du clonazépam par injection intraveineuse lente.

En cas de surdosage sévère avec symptômes de choc, le traitement de soutien doit se poursuivre pendant une période suffisamment longue, c.-à-d. jusqu'à ce que l'état du patient soit stabilisé, car une prolongation de la demi-vie d'élimination et de la redistribution du carvédilol depuis des compartiments plus profonds est attendue.

Le carvédilol est fortement lié aux protéines. Dès lors, il ne peut pas être éliminé par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: alphabloquants et bêtabloquants, code ATC: C07AG02

Le carvedilol est un β -bloquant non sélectif à effet vasodilatateur aux propriétés antioxydantes. Il a été démontré que la vasodilatation s'effectue principalement par blocage du récepteur sélectif α_1 . La vasodilatation provoquée par le carvedilol réduit la résistance périphérique et le β -blocage contrôle le système rénine-angiotensine. L'activité de la rénine du plasma diminue et les cas d'accumulation d'eau sont rares.

Le carvedilol ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). Il a, tout comme le propranolol, des propriétés stabilisatrices de membrane.

Le carvedilol est un composé racémique qui consiste en deux stéréo-isomères. Dans les modèles basés sur les animaux, les deux énantiomères ont montré un effet bloquant sur les récepteurs adrénergiques α . Le blocage non sélectif des récepteurs adrénergiques β_1 et β_2 est surtout causé par l'énantiomère S(-).

Le carvedilol est un puissant antioxydant et absorbe les radicaux libres de l'oxygène. Les propriétés antioxydantes du carvedilol et de ses métabolites ont été démontrées dans les expérimentations sur animaux *in vitro* et *in vivo* ainsi que sur de nombreuses cellules humaines *in vitro*.

Les études cliniques ont montré que la vasodilatation et le β -blocage provoqués par le carvedilol ont les effets suivants sur les patients: les patients souffrant d'hypertension présentent une diminution de la tension artérielle alors que la résistance périphérique n'augmente pas, contrairement aux médicaments ayant uniquement des propriétés β -bloquantes. La fréquence cardiaque diminue légèrement. La circulation et la fonction rénale restent normales, de même que la circulation périphérique, de telle sorte que les cas d'extrémités froides, phénomène fréquent avec les β -bloquants, sont rares.

Dans le traitement de longue durée chez des patients atteints d'angine, il a été démontré que le carvedilol réduit l'ischémie myocardique et atténue la douleur. Des études hémodynamiques ont montré que le carvedilol diminue tant la pré-charge que la post-charge des ventricules cardiaques. Le carvedilol exerce une action bénéfique sur l'hémodynamique et sur la fraction d'éjection du ventricule gauche et ses dimensions chez les patients atteints de dysfonctionnement du ventricule gauche ou d'insuffisance cardiaque congestive. Le carvedilol réduit la mortalité et la nécessité de traitement en milieu hospitalier pour cause d'affections cardiovasculaires chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Le carvedilol n'a pas d'effet indésirable sur le profil lipidique du sérum ou sur les électrolytes. Le rapport entre les HDL (lipoprotéines de haute densité) et les LDL (lipoprotéines de faible densité) reste normal.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Description générale

La biodisponibilité absolue du carvedilol est d'environ 25 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après une heure environ. Le rapport entre la dose et la concentration sérique est linéaire. En cas d'hydroxylation lente de la débrisoquine, les concentrations plasmatiques du carvedilol sont de 2 à 3 fois supérieures à celles que l'on rencontre dans les cas d'hydroxylation rapide de la débrisoquine. L'alimentation n'a aucun effet sur la biodisponibilité, bien que les concentrations plasmatiques maximales soient atteintes plus tard. Le carvedilol est un composé extrêmement lipophile. Le carvedilol est lié aux protéines plasmatiques à raison d'environ 98 à 99 %. Son volume de distribution s'élève plus ou moins à 2 l/kg et est plus élevé chez les patients atteints de cirrhose du foie. L'effet du métabolisme de premier passage après administration orale s'élève à environ 60 à 75 %; les études effectuées chez l'animal ont démontré une circulation entérohépatique du médicament non métabolisé.

La demi-vie d'élimination du carvedilol varie de 6 à 10 heures. La clairance du plasma est de 590 ml/min. L'élimination s'effectue principalement par la bile. Le carvedilol est surtout éliminé dans les selles. Une petite partie du médicament est évacuée par les reins sous forme de métabolites.

Des études effectuées chez l'animal et l'homme ont démontré que le carvedilol est métabolisé en grande partie en divers métabolites qui sont évacués principalement par la bile. Le carvedilol est métabolisé dans le foie, surtout par oxydation de l'anneau aromatique et glucuronidation. La déméthylation et l'hydroxylation de l'anneau de phénol provoquent l'apparition de trois métabolites actifs, qui exercent une action bloquante sur les β -récepteurs. Les études précliniques indiquent que le métabolite 4'-hydroxyphénol possède un effet β -bloquant environ 13 fois supérieur au carvedilol. Par rapport au carvedilol, ces trois métabolites actifs ont une faible action vasodilatatrice. Chez l'homme, les concentrations des métabolites sont environ 10 fois plus faibles que celles de 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.

Populations particulières

La pharmacocinétique du carvedilol est influencée par l'âge. Les concentrations plasmatiques de carvedilol sont d'environ 50 % supérieures chez les patients plus âgés par rapport aux jeunes.

Dans une étude effectuée chez des patients atteints de cirrhose du foie, la biodisponibilité du carvedilol s'est avérée quatre fois plus élevée, les concentrations plasmatiques maximales cinq fois supérieures et le volume de distribution trois fois plus important que chez les sujets sains.

Certains patients souffrant d'hypertension et présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 20 à 30 ml/min.) ou sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min.) avaient des concentrations plasmatiques de carvedilol d'environ 40 à 55 % supérieures à celles des patients ayant une fonction rénale intacte.

Les résultats étaient toutefois très variables.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études réalisées chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène du carvedilol à des doses de 75 mg/kg et de 200 mg/kg (38 à 100 fois la posologie journalière maximale chez l'homme).

Aucune action mutagène du carvedilol n'a été démontrée lors d'études in vitro ou in vivo chez des mammifères ou d'autres animaux.

Après administration de fortes doses de carvedilol à des rattes en gestation (≥ 200 mg/kg, ce qui correspond à ≥ 100 fois la posologie journalière maximale chez l'homme), des effets indésirables sur la grossesse et la fertilité ont été observés. La croissance et le développement physique du fœtus ont été retardés avec des doses de ≥ 60 mg/kg (≥ 30 fois la posologie journalière maximale chez l'homme). Une toxicité embryonnaire (augmentation de la mortalité après implantation embryonnaire) a été observée. Toutefois, aucune malformation n'a été constatée chez les rats ou les lapins avec des doses de 200 mg/kg et 75 mg/kg respectivement (38 à 100 fois la posologie journalière maximale chez l'homme).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Lactose monohydraté
Povidone K25

Crospovidone
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en Alu/Alu.

Présentations:

5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500 et 1000 comprimés ou 5x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 40x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1, 120x1, 150x1, 200x1, 250x1, 300x1, 400x1, 500x1, 1000x1 comprimés (dose unitaire)

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 32, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500 et 1.000 comprimés ou 5x1, 7x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 32x1, 40x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1, 150x1, 200x1, 250x1, 300x1, 400x1, 500x1, 1000x1 comprimés (dose unitaire)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Carvedilol EG 6,25 mg comprimés: BE260531

Carvedilol EG 25 mg comprimés: BE260583

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

Date de première autorisation: 23 septembre 2002

Date de dernier renouvellement: 23 septembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2020