

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Carvedilol Teva 6,25 mg comprimés.

Carvedilol Teva 25 mg comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 6,25 ou 25 mg de carvedilol.

Excipients (à effet notoire) :

6,25 mg et 25 mg: Chaque comprimé contient aussi 86,25 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

6,25 mg: comprimé plat et rond, jaune pâle à jaune. Sécable d'un côté et portant de l'autre côté une inscription "CVL" en haut, et une inscription "T2" en bas. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

25 mg: comprimé plat et rond, blanc à blanc cassé. Sécable d'un côté et portant de l'autre côté une inscription "CVL" en haut, et une inscription "T4" en bas. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension essentielle.

Angine de poitrine stable et chronique.

Traitement complémentaire de l'insuffisance cardiaque stable et chronique, modérée à sévère.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension essentielle

Afin de traiter l'hypertension, on peut utiliser le carvedilol en monothérapie ou associé à d'autres antihypertenseurs, principalement aux diurétiques thiazides. On recommande une seule prise quotidienne. Cependant, on recommande une dose maximale de 25 mg en une seule prise, ainsi qu'une posologie quotidienne maximale de 50 mg.

Adultes

La dose initiale recommandée est de 12,5 mg, une fois par jour, pendant les deux premiers jours. Ensuite, on poursuit le traitement au moyen d'une dose de 25 mg/jour.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Si nécessaire, on peut poursuivre l'augmentation progressive de la posologie, 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 suffire en cas de traitement continu. Si la réponse thérapeutique s'avère insuffisante à cette posologie, on peut poursuivre l'augmentation progressive de la posologie, en respectant des intervalles d'au moins deux semaines.

Angine de poitrine stable et chronique

Une posologie de deux prises quotidiennes est indiquée.

Adultes

La dose initiale est de 12,5 mg, deux fois par jour, pendant les deux premiers jours. Ensuite, on poursuit le traitement au moyen d'une dose de 25 mg, deux fois par jour. Si nécessaire, on peut poursuivre l'augmentation progressive de la posologie, en respectant des intervalles d'au moins deux semaines. On recommande une dose quotidienne maximale de 100 mg, répartie en deux prises.

Patients âgés

La dose initiale recommandée est de 12,5 mg, deux fois par jour, pendant deux jours. Ensuite, on poursuit le traitement en administrant 25 mg, deux fois par jour. Cette posologie correspond à 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, inhibiteurs de l'ECA, digitaliques et/ou vasodilatateurs. Le patient doit être stable du point de vue clinique (pas de modification de la classe NYHA, pas d'hospitalisation consécutive à l'insuffisance cardiaque), et la thérapie de base doit être stabilisée au cours des quatre dernières semaines précédant le début du traitement. De plus, le patient doit présenter une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Il faut également que la fréquence cardiaque soit supérieure à 50 battements par minute, et la tension sanguine systolique supérieure à 85 mm Hg (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

La dose initiale est de 3,125 mg, deux fois par jour, pendant deux semaines. Si cette posologie est bien tolérée, on peut augmenter progressivement la quantité de carvédilol, en respectant des intervalles d'au moins deux semaines : d'abord, en amenant la posologie 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 posologie 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, si l'insuffisance cardiaque n'est pas sévère. Il faut augmenter la posologie à 50 mg deux fois par jour avec prudence, et surveiller attentivement le patient.

En début de traitement, ou après une augmentation de la posologie, une aggravation passagère des symptômes d'insuffisance cardiaque est possible, principalement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère et/ou traités par de fortes doses de diurétiques. Généralement, ceci ne constitue pas un motif d'interruption du traitement, mais il ne faut pas augmenter la posologie. Après

Résumé des Caractéristiques du Produit

l'instauration du traitement ou une augmentation de la posologie, le patient doit être contrôlé par un médecin/cardiologue. Avant chaque augmentation de posologie, il faut examiner la possibilité d'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque ou la survenue de symptômes de vasodilatation excessive (par ex. fonction rénale, poids corporel, tension sanguine, fréquence et rythme cardiaque). On traite une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou un œdème en augmentant la posologie des diurétiques. Tant que le patient n'est pas stable, on ne peut augmenter la posologie du carvédilol. En cas de bradycardie ou de ralentissement de la conduction AV, il faut avant tout contrôler le niveau de digoxine. Il est parfois nécessaire de réduire la posologie du carvédilol, ou d'interrompre totalement le traitement, de manière temporaire. Même dans ces situations, il est souvent possible de poursuivre le traitement par carvédilol avec succès.

Au cours de l'ajustement de la posologie, il faut effectuer un contrôle régulier de la fonction rénale, des thrombocytes et du glucose (en cas de diabète non insulino-dépendant et/ou de diabète insulino-dépendant). Cependant, après cet ajustement, on peut réduire la fréquence des contrôles.

Si l'on arrête le traitement par carvédilol pendant plus de deux semaines, il faut reprendre le traitement en administrant une dose de 3,125 mg deux fois par jour. Ensuite, on peut augmenter progressivement la posologie, selon la procédure décrite ci-dessus.

Insuffisance rénale

Pour chaque patient, il faut déterminer la posologie de manière individuelle. Cependant, si l'on se base sur les paramètres pharmacocinétiques, il n'existe aucune preuve indiquant la nécessité d'adapter la posologie du carvédilol chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

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 de moins de 18 ans n'a pas été établie. L'utilisation du carvédilol n'est donc pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir également la section 5.2).

Patients âgés

Les patients âgés peuvent présenter une plus grande sensibilité aux effets du carvédilol. Il faut donc les surveiller attentivement.

Comme c'est le cas avec d'autres bêta-bloquants, surtout chez les patients coronariens, il faut arrêter progressivement l'administration du carvédilol (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Mode d'administration

Voie orale.

Il faut prendre les comprimés avec une quantité suffisante de liquide, en dehors des repas. Uniquement chez les patients cardiaques, il est conseillé de prendre le carvédilol avec un peu de nourriture, afin de ralentir son absorption et de réduire le risque d'hypotension orthostatique.

4.3 Contre-indications

- Insuffisance cardiaque non stable/décompensée.
- Insuffisance hépatique, cliniquement manifeste.
- Asthme bronchique ou autres maladies respiratoires à composante bronchospastique (par exemple, broncho-pneumopathie chronique obstructive)
- Embolie pulmonaire aiguë
- Angor de Prinzmetal
- Cœur pulmonaire
- Phéochromocytome non traité
- Bloc AV de 2^{ième} ou 3^{ième} grade (sauf en cas de mise en place d'un pacemaker permanent).
- Bradycardie sévère (< 50 battements par minute).
- Maladie sinusale (incluant un bloc sino-auriculaire).
- Choc cardiogénique.
- Hypotension sévère (tension sanguine systolique inférieure à 85 mm Hg).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Acidose métabolique.
- Traitement intraveineux concomitant par vérapamil ou diltiazem ou autres antiarythmiques (voir rubrique 4.5).
- Traitement concomitant avec des inhibiteurs de la MAO (à l'exception des inhibiteurs de la MAO-B).
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive

Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique, il faut principalement associer le carvédilol aux diurétiques, aux inhibiteurs de l'ECA, aux digitaliques et/ou aux médicaments vasodilatateurs. Il faut instaurer le traitement sous contrôle médical. Il ne faut débuter la thérapie que si le patient présente un état stable depuis au moins 4 semaines, après une thérapie conventionnelle de base. Après l'administration de la première dose et après toute augmentation de posologie, vu le risque d'hypotension, il faut surveiller pendant environ deux heures les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA \geq III) ou un déficit hydrosodé (p.ex. traitement diurétique à fortes doses), ainsi que les patients âgés (70 ans ou plus) et les personnes présentant une tension sanguine initiale faible. Initialement, on traite cette hypotension, consécutive à une vasodilatation excessive, en réduisant la posologie des diurétiques. En cas de persistance des symptômes, on peut réduire la posologie de l'inhibiteur de l'ECA éventuellement utilisé. En début de traitement, ou lors d'une modification de posologie du carvédilol, l'insuffisance cardiaque peut s'aggraver ou un œdème peut apparaître. Dans ce cas, il faut augmenter la posologie des diurétiques et la posologie du carvédilol ne doit pas être augmentée davantage tant que l'état clinique du patient n'est pas stable. Il peut parfois s'avérer nécessaire de diminuer la dose du carvédilol ou d'arrêter le traitement.

En raison de son effet négatif sur la conduction AV, le carvédilol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un bloc AV du premier degré. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et traités par des digitaliques, le carvédilol doit s'administrer avec prudence car tant les digitaliques que le carvédilol allongent le temps de conduction AV (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Résumé des Caractéristiques du Produit

Fonction rénale en cas d'insuffisance cardiaque congestive

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une faible tension sanguine (tension sanguine systolique < 100 mm Hg), une cardiopathie ischémique, une affection vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente, on a observé une aggravation réversible de la fonction rénale, survenant au cours du traitement par carvédilol. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et présentant ces facteurs de risque, il faut contrôler la fonction rénale, lors de toute modification de posologie du carvédilol. En cas d'aggravation significative de la fonction rénale, il faut réduire la posologie du carvédilol ou interrompre la thérapie.

Dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus aigu du myocarde

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

Le carvédilol doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'angine de poitrine instable, car l'expérience clinique disponible dans ce cas est limitée.

Broncho-pneumopathie chronique obstructive

Chez les patients ayant une tendance aux bronchospasmes, une détresse respiratoire peut survenir suite à une éventuelle augmentation de la résistance des voies aériennes.

Les patients souffrant de maladies respiratoires à composante bronchospastique ne doivent donc pas être traités avec du carvédilol (voir rubrique 4.3).

Diabète

Le carvédilol peut occulter ou atténuer les signes précoces et les symptômes d'hypoglycémie aiguë. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et de diabète, l'utilisation de carvédilol peut parfois induire une perte de contrôle de la glycémie. Il est donc nécessaire de suivre attentivement les diabétiques traités par carvédilol ; il faut effectuer des mesures régulières de la glycémie (principalement lors d'une modification de la posologie), et si nécessaire, il faut ajuster la médication antidiabétique (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Après une longue période de jeûne, il faut également contrôler attentivement la glycémie.

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

Hyperthyroïdie

Le carvédilol peut occulter les symptômes de l'hyperthyroïdie aiguë.

Bradycardie

Le carvédilol peut provoquer une bradycardie. En cas de ralentissement du pouls à moins de 55 battements par minute, il faut réduire la posologie du carvédilol.

Utilisation concomitante d'antagonistes du calcium

Si l'on associe le carvédilol aux antagonistes calciques (tels que le vérapamil et le diltiazem), ou à d'autres antiarythmiques (en particulier à l'amiodarone), il faut effectuer un contrôle attentif de la tension sanguine et de l'ECG.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Il ne faut prescrire simultanément la cimétidine qu'avec prudence, car les effets du carvédilol peuvent se renforcer (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Lentilles de contact

Il faut informer les porteurs de lentilles de contact, au sujet d'une éventuelle réduction de la production lacrymale.

Hypersensibilité

La prudence est de rigueur, lorsqu'on administre le carvédilol aux patients présentant des antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité, ainsi qu'aux patients subissant un traitement de désensibilisation. En effet, les bêta-bloquants peuvent augmenter tant la sensibilité aux allergènes que la sévérité des réactions anaphylactiques. Vu la possibilité d'aggravation des réactions cutanées.

Réactions cutanées graves

De très rares cas de réactions cutanées graves, 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

Il faut également être prudent lorsqu'on prescrit des bêta-bloquants aux patients atteints de psoriasis. Les patients ayant des antécédents de psoriasis associés à un traitement par bêta-bloquants ne peuvent prendre du carvédilol qu'après une évaluation du rapport risques/bénéfices.

Maladies vasculaires périphériques et syndrome de Raynaud

Chez les patients présentant des maladies vasculaires périphériques, il faut administrer le carvédilol avec prudence, car les bêta-bloquants peuvent aggraver les symptômes de ces maladies. Ceci vaut également pour les patients atteints du syndrome de Raynaud, car une aggravation des symptômes est possible.

Hypertension

Dans l'hypertension essentielle, le carvédilol peut être utilisé seul ou en association avec d'autres agents antihypertenseurs, en particulier les diurétiques thiazidiques. Si un (pré)traitement par diurétique est déjà en cours, il est recommandé de l'interrompre brièvement, si possible, avant l'instauration du traitement par carvédilol, afin d'éviter une chute excessive de la pression artérielle.

Vu l'expérience clinique limitée, il ne faut pas utiliser le carvédilol chez les patients présentant une hypertension instable ou secondaire, un orthostatisme, une maladie inflammatoire aigue, une obstruction significative du point de vue hémodynamique des valves cardiaques ou de la chambre de chasse, une phase terminale d'une affection artérielle périphérique, ou chez les patients traités simultanément par un antagoniste des récepteurs alpha-1 ou un agoniste des récepteurs alpha-2.

Phéochromocytome

Chez les patients atteints de phéochromocytome, avant d'utiliser un bêta-bloquant, il faut instaurer une thérapie initiale au moyen d'un alpha-bloquant. Même si l'on sait que le carvédilol induit un blocage alpha

Résumé des Caractéristiques du Produit

et bêta, on ne dispose que d'une expérience insuffisante au sujet de cette maladie, et il est donc conseillé d'être prudent chez ces patients.

Angor de Prinzmetal

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

Anesthésie et interventions chirurgicales majeures

Lorsqu'on utilise des anesthésiques, les bêta-bloquants réduisent le risque d'arythmies. Néanmoins, le risque d'hypotension peut également augmenter. La prudence est donc de rigueur chez les patients devant subir une intervention chirurgicale générale, en raison des effets synergiques inotropes négatifs du carvédilol et des anesthésiques. Cependant, des études plus récentes suggèrent que les bêta-bloquants présentent l'avantage de prévenir la morbidité cardiaque périopératoire et de réduire l'incidence des complications cardiovasculaires.

Syndrome de sevrage

Comme c'est également le cas avec d'autres bêta-bloquants, il ne faut pas arrêter brutalement l'administration du carvédilol, principalement chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. Il faut étaler l'arrêt progressif du traitement sur une période de deux semaines (par exemple, en réduisant la dose quotidienne de moitié tous les trois jours). Si nécessaire, afin de prévenir une exacerbation de l'angor, il faut commencer simultanément une thérapie de substitution.

Population pédiatrique

L'utilisation du carvédilol 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 carvédilol et doivent être surveillés plus attentivement. Le carvédilol, comme les autres bêtabloquants, doit être arrêté progressivement, en particulier chez les patients coronariens.

Insuffisance rénale

La circulation sanguine rénale autorégulatrice est préservée et la filtration glomérulaire reste inchangée pendant le traitement chronique par le carvédilol. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, aucune modification de la posologie recommandée de carvédilol n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

Excipient(s)

Lactose

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

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

Interactions pharmacocinétiques

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

Tant les inhibiteurs que les inducteurs du CYP2D6 et du CYP2C9 peuvent modifier d'une manière stéréosélective le métabolisme systémique et/ou présystémique du carvédilol, ce qui induit une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques du R-carvédilol et du S-carvédilol. Quelques exemples observés chez des patients ou des sujets sains sont mentionnés ci-dessous mais la liste n'est pas exhaustive.

Digoxine : Chez les patients hypertendus, traités simultanément par carvédilol et digoxine, on a observé la survenue d'une augmentation des concentrations de digoxine à l'état d'équilibre ('steady-state'), jusqu'à 20 %. Les concentrations de digitoxine augmentaient également d'environ 13 %. Tant la digoxine que le carvédilol allongent la conduction AV. En cas d'instauration, d'arrêt ou d'adaptation d'un traitement par carvédilol, il est recommandé une surveillance accrue les concentrations plasmatiques de digoxine.

Rifampicine : Au cours d'une étude réalisée chez 12 sujets sains, l'administration de rifampicine a induit une réduction d'environ 70 % des taux plasmatiques de ciclosporine, le plus probablement par induction de la glycoprotéine P, ce qui a donné lieu à une diminution de l'absorption intestinale du carvédilol.

Ciclosporine et tacrolimus : Deux études réalisées chez des patients ayant subi une transplantation rénale ou cardiaque et recevant de la ciclosporine par voie orale ont présenté une augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine après le début du traitement par carvédilol. Chez environ 30 % des patients, la dose de ciclosporine devait être réduite afin de maintenir les concentrations de ciclosporine dans l'intervalle thérapeutique, tandis qu'aucune adaptation de la dose ne s'est avérée nécessaire chez les autres patients. En moyenne, la dose de ciclosporine était diminuée d'environ 20 % chez ces patients. En raison d'une importante variabilité interindividuelle au niveau de l'ajustement de dose requis, il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine après le début du traitement par carvédilol et d'adapter la dose de ciclosporine si cela s'avère nécessaire.

Pour la ciclosporine administrée par voie intraveineuse, aucune interaction avec le carvédilol n'est attendue. En outre, il semble que le CYP3A4 soit impliqué dans le métabolisme du carvédilol. Le tacrolimus étant un substrat de la glycoprotéine P et du CYP3A4, sa pharmacocinétique peut également être influencée par le carvédilol en raison de ces mécanismes d'interaction.

Amiodarone : Chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'amiodarone a induit une réduction de la clairance du S-carvédilol, probablement par inhibition du CYP2C9. Les concentrations plasmatiques moyennes de R-carvédilol ne se modifiaient pas. Il existe donc un risque de renforcement de l'effet β -bloquant secondaire à une élévation des concentrations plasmatiques de S-carvédilol.

Fluoxétine : Au cours d'une étude croisée et randomisée réalisée chez 10 patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'administration concomitante de fluoxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, a induit une inhibition stéréosélective du métabolisme du carvédilol, s'accompagnant d'une augmentation de 77 % de

Résumé des Caractéristiques du Produit

l'ASC moyenne de l'énantiomère R(+). Néanmoins, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement concernant les effets indésirables, la tension artérielle ou la fréquence cardiaque.

Cimétidine : La cimétidine augmentait l'ASC d'environ 30 % mais n'induisait aucune modification de la C_{max}. Il peut s'avérer nécessaire d'être prudent chez les patients recevant des inhibiteurs d'oxydases à fonction mixte (p. ex. cimétidine), car les taux sériques de carvedilol peuvent augmenter. Sur base de l'effet relativement faible de la cimétidine sur les taux sériques de carvedilol, le risque d'interaction cliniquement significative est néanmoins minime.

L'alcool : La prise 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 l'effet antihypertenseur du carvedilol. Le carvedilol étant peu soluble dans l'eau mais se dissolvant facilement dans l'éthanol, la présence d'alcool pourrait influencer la vitesse et/ou l'étendue de l'absorption intestinale du carvedilol en augmentant sa solubilité. Il a également 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 l'ASC du carvedilol de 1,2 fois par rapport à l'eau. Bien que la pertinence clinique de cette observation ne soit pas claire, il est conseillé aux patients d'éviter la prise concomitante de jus de pamplemousse, au moins jusqu'à ce qu'une relation dose-effet stable ait été établie.

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments induisant une déplétion de catécholamines : L'utilisation concomitante de réserpine, de guanéthidine, de méthildopa, de guanfacine et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase peut donner lieu à une réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque. Surveiller étroitement les patients afin de détecter les éventuels signes d'hypotension et/ou de bradycardie sévère.

Dihydropyridines : L'administration de dihydropyridines et de carvedilol doit s'effectuer sous surveillance étroite, car une insuffisance cardiaque et une hypotension sévère sont rapportées.

Dérivés nitrés : Augmentation des effets hypotenseurs.

Autres antihypertenseurs : Le carvedilol peut renforcer les effets d'autres antihypertenseurs administrés simultanément (p. ex. alpha₁-bloquants) et des médicaments ayant des effets indésirables antihypertenseurs tels que les barbituriques, les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, les médicaments vasodilatateurs et l'alcool.

Clonidine : L'administration concomitante de clonidine avec des médicaments ayant des propriétés bêtabloquantes peut renforcer les effets d'abaissement de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. S'il faut arrêter un traitement concomitant par des médicaments ayant des propriétés bêtabloquantes et par clonidine, arrêter d'abord l'administration du bêtabloquant. Le traitement par clonidine peut alors être arrêté quelques jours plus tard, en diminuant progressivement la posologie.

Antagonistes du calcium et autres antiarythmiques : (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Des cas isolés de troubles de la conduction (s'accompagnant rarement de

Résumé des Caractéristiques du Produit

complications hémodynamiques) ont été mentionnés en cas d'administration concomitante de carvédilol par voie orale avec du diltiazem, du vérapamil et/ou de l'amiodarone par voie orale. Comme c'est le cas avec d'autres bêtabloquants, surveiller étroitement l'ECG et la tension artérielle en cas d'administration concomitante d'antagonistes du calcium tels que le vérapamil et le diltiazem, en raison du risque de troubles de la conduction AV ou d'insuffisance cardiaque (effet synergique). Surveiller étroitement les patients en cas d'administration concomitante de carvédilol et d'amiodarone (par voie orale) ou d'antiarythmiques de classe I. Chez les patients ayant reçu de l'amiodarone, une bradycardie, un arrêt cardiaque et une fibrillation ventriculaire ont été mentionnés peu après le début d'un traitement par bêtabloquants. Il existe un risque d'insuffisance cardiaque en cas d'administration intraveineuse concomitante d'antiarythmiques de classe Ia ou Insuffisance cardiaque.

Antidiabétiques y compris l'insuline : L'effet hypoglycémiant de l'insuline et des antidiabétiques oraux peut se renforcer. Les signes d'hypoglycémie peuvent être masqués ou atténués (en particulier la tachycardie). Chez les patients utilisant de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux, il est nécessaire de contrôler régulièrement la glycémie.

Agents anesthésiques en inhalation : Il est recommandé de surveiller attentivement les signes vitaux pendant l'anesthésie, en raison des effets synergiques inotropes négatifs et hypotenseurs du carvédilol et des médicaments anesthésiques (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

AINS, œstrogènes et corticostéroïdes : L'effet antihypertenseur du carvédilol diminue suite à une rétention d'eau et de sodium. L'utilisation concomitante de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de bêtabloquants peut induire une élévation de la tension artérielle et une altération du contrôle tensionnel.

Sympathomimétiques, exerçant des effets alpha- et bêtamimétiques : Risque d'hypertension et bradycardie excessive. Les bêtabloquants non cardiosélectifs contrecarrent les effets bronchodilatateurs des bêtamimétiques. Il est recommandé de surveiller attentivement les patients.

Ergotamine : Augmentation de la vasoconstriction.

Bloquants neuromusculaires : Augmentation du bloc neuromusculaire.

Pendant l'anesthésie, accorder une attention particulière aux éventuels effets synergiques inotropes négatifs et hypotenseurs entre le carvédilol et les anesthésiques.

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 pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de carvédilol est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère contrebalancent les risques éventuels pour le fœtus/nouveau-né. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Les bêta-bloquants réduisent la circulation placentaire, et peuvent donc induire une mort in utero, un avortement et une naissance prématurée. De plus, des effets indésirables peuvent survenir chez le fœtus

Résumé des Caractéristiques du Produit

et le nouveau-né (principalement : hypoglycémie, bradycardie). Pendant la période post-natale, il pourrait y avoir un risque accru de complications cardiaques et pulmonaires chez le nouveau-né.

Il faut arrêter le traitement 72-48 heures avant la date présumée de l'accouchement. Si cela s'avère impossible, il faut garder le nouveau-né en observation pendant les 48-72 premiers heures.

Allaitement

Le carvédilol est une substance lipophile. Selon les résultats issus d'études réalisées chez des animaux allaitants, le carvédilol et ses métabolites s'éliminent dans le lait maternel. On ne sait pas si le carvédilol est excrété dans le lait maternel. Le carvédilol est contre-indiqué pendant l'allaitement. En cas de traitement par le carvédilol, l'allaitement doit donc être interrompu.

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 d'une aggravation 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	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Système d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Bronchite	Fréquent
	Pneumonie	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Fréquent
	Thrombocytopénie	Rare

Résumé des Caractéristiques du Produit

	Leucopénie	Très rare
<i>Affections du système immunitaire</i>	Hypersensibilité (réaction allergique)	Très rare
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Prise de poids	Fréquent
	Hypercholestérolémie	Fréquent
	Détérioration des mécanismes de régulation de la glycémie (hyperglycémie, hypoglycémie) chez les patients atteints de diabète sucré	Fréquent
<i>Affections psychiatriques</i>	Dépression, humeur dépressive	Fréquent
	Troubles du sommeil	Peu fréquent
	Cauchemars	Peu fréquent
	Hallucinations	Peu fréquent
	Confusion	Peu fréquent
	Psychose	Très rare
<i>Affections du système nerveux</i>	Etourdissements	Très fréquent
	Céphalées	Très fréquent
	Présyncope, syncope	Fréquent
	Paresthésies	Peu fréquent
<i>Affections oculaires</i>	Troubles visuels	Fréquent
	Diminution de la sécrétion de larmes (sécheresse oculaire)	Fréquent
	Irritation oculaire	Fréquent
<i>Affections cardiaques</i>	Insuffisance cardiaque	Très fréquent
	Bradycardie	Fréquent
	Hypervolémie (surcharge liquidienne)	Fréquent
	Bloc auriculo-ventriculaire	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 vasculaire périphérique, aggravation de la claudication intermittente et syndrome de Raynaud)	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
	Sècheresse bucale	Rare
<i>Affections hépatobiliaires</i>	augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de gammaglutamyltransférase (GGT)	Très rare

Résumé des Caractéristiques du Produit

<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Réactions cutanées (p. ex. exanthème allergique, dermatite, urticaire, prurit, lésions cutanées de type psoriasis et lichen plan)	Peu fréquent
	Réactions indésirables cutanées sévères (p. ex. érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)	Très rare
	Alopécie	Fréquence indéterminée
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Douleur dans les extrémités	Fréquent
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Insuffisance rénale et troubles de la fonction rénale chez les patients ayant des affections vasculaires diffuses et/ou une insuffisance rénale sous-jacente	Fréquent
	Troubles de miction	Fréquent
	Incontinence urinaire chez les femmes	Très rare
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Troubles de l'érection	Peu fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie (fatigue)	Très fréquent
	Douleur	Fréquent
	Œdème	Fréquent

(c) Description d'effets indésirables sélectionnés

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 de liquide peuvent survenir pendant l'augmentation progressive de la dose de carvédilol (voir rubrique 4.4).

L'insuffisance cardiaque est un effet indésirable souvent mentionné, 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 affection vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 4.4).

En tant que classe, les bêtabloquants peuvent transformer un diabète latent en un diabète manifeste, aggraver un diabète manifeste et provoquer une inhibition de la contre-régulation de la glycémie. Le carvédilol peut causer une incontinence chez les femmes, qui disparaît à l'arrêt du traitement.

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

Hyperhidrose

Résumé des Caractéristiques du Produit

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.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

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, troubles de conscience peuvent également survenir, ainsi que des convulsions généralisées.

Traitement

En complément du traitement général de soutien, il faut hospitaliser le patient au service des soins intensifs, contrôler ses fonctions vitales, et les corriger, si nécessaire, et une ventilation mécanique peut être nécessaire dans certains cas.

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

Les patients doivent être placés en position couchée. Les contre-mesures sont les suivantes :

- En cas d'une bradycardie :

0,5 à 2 mg d'atropine IV ; (pour une bradycardie réfractaire au traitement, un pacemaker doit être utilisé).

- En cas d'hypotension ou shock :

remplacement du plasma par des sympathomimétiques, si nécessaire.

L'effet bêta-bloquant du carvedilol peut être diminué de manière dose-dépendante grâce à l'administration intraveineuse lente d'agents sympathomimétiques adaptés au poids corporel, tels que l'isoprénaline, la dobutamine, l'orciprénaline ou l'adrénaline. Si un effet inotrope positif est requis, l'utilisation d'un inhibiteur de la phosphodiesterase, comme la milrinone, peut être envisagée. Si nécessaire, du glucagon (1 mg à 10 mg IV) peut être administré, éventuellement suivi d'une perfusion continue de 2 mg à 5 mg/heure.

Si le profil de l'intoxication penche vers une vasodilatation périphérique, l'administration de norfénéfrine ou de norépinéphrine est nécessaire sous surveillance continue de la circulation.

En cas de bronchospasme, des bêta-sympathomimétiques (en aérosol, ou IV si l'effet est insuffisant) ou de l'aminophylline IV en injection lente ou en perfusion peuvent être administrés.

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

Remarque importante :

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : alpha- et bêta-bloquants.

Code ATC : C07A G02.

Mécanisme d'action

Le carvedilol est un mélange racémique, constitué de deux stéréo-isomères, le R-carvedilol et le S-carvedilol, avec des propriétés α - et β -bloquantes concomitantes dans la gamme de dosage thérapeutique. L'énantiomère S inhibe de manière compétitive et non sélective les récepteurs bêta-adrénergiques, tandis que les deux énantiomères ont les mêmes propriétés spécifiques de blocage des récepteurs alpha-1-adrénergiques. Il a donc des effets chrono-, dromo-, bathmo- et inotropes négatifs sur le cœur. A des concentrations élevées, le carvedilol exerce une action de blocage des canaux calciques faible à modérée. Il n'exerce aucune activité sympathicomimétique intrinsèque et (comme le propranolol) possède des propriétés stabilisatrices de membranes.

Effets pharmacodynamiques

Outre les effets cardiovasculaires provoqués par le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, décrits plus en détail ci-dessous, le carvedilol réduit également la résistance vasculaire périphérique par le blocage sélectif des récepteurs alpha-1-adrénergiques. En outre, son action de blocage des canaux calciques peut augmenter le flux sanguin dans des lits vasculaires spécifiques, tels que la circulation cutanée. Par son effet bêta-bloquant, le carvedilol supprime le système rénine-angiotensine-aldostérone, réduisant la libération de rénine et rendant ainsi la rétention de liquide plus rare. Il atténue l'effet hypertensif de la phényléphrine (un agoniste des récepteurs alpha-1-adrénergiques), mais pas celui de l'angiotensine II. Le carvedilol a des effets protecteurs sur les organes qui sont probablement attribuables, au moins en partie, à des propriétés supplémentaires liées à son effet de blocage des récepteurs adrénergiques. Les deux énantiomères possèdent de puissantes propriétés antioxydantes et sont des piègeurs de radicaux réactifs de l'oxygène. Dans les études cliniques qui ont mesuré différents marqueurs, on a constaté une diminution du stress oxydant au cours du 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

Résumé des Caractéristiques du Produit

patients souffrant d'hypertension et de dyslipidémie, une influence positive sur le profil lipidique a été démontrée.

Efficacité et sécurité cliniques

Les études cliniques ont donné les résultats suivants pour le carvedilol :

Hypertension

Le carvedilol réduit la pression artérielle chez les patients hypertendus grâce à une combinaison de bêta-blocage et de vasodilatation induite par l'alpha-1. L'effet antihypertenseur ne s'accompagne pas d'une augmentation de la résistance périphérique totale et le débit sanguin périphérique est maintenu. La fréquence cardiaque est modérément réduite. La perfusion et la fonction rénales restent normalement inchangées. Le carvedilol maintient le volume systolique et réduit la résistance périphérique totale.

Le carvedilol provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de norépinéphrine chez les patients hypertendus.

Maladie coronarienne

Chez les patients atteints de maladie coronarienne, le carvedilol a un effet anti-ischémique et anti-angineux, y compris dans le cadre d'un traitement à long terme. Les études sur l'effet hémodynamique aigu ont révélé une réduction de la précharge ventriculaire (pression artérielle pulmonaire et pression capillaire pulmonaire) et de la postcharge (résistance périphérique).

Insuffisance cardiaque chronique

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique ischémique ou non ischémique, le carvedilol a réduit de manière significative les taux de mortalité et d'hospitalisation et a amélioré les symptômes et la fonction ventriculaire gauche. L'effet du carvedilol dépend de la dose.

Dans une vaste étude multicentrique en double insu, contrôlée contre placebo, évaluant la mortalité (COPERNICUS), 2289 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère mais stable, d'origine ischémique ou non ischémique, et déjà recevant un traitement standard (p.ex. diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, si nécessaire digitaliques et/ou vasodilatateurs) ont été randomisés entre le carvedilol (1156 patients) ou le placebo (1133 patients). Les patients souffraient d'un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche et présentaient une fraction d'éjection moyenne de < 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, telles que les patients à haut risque (FE < 20 %, réhospitalisation 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 de 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).

Résumé des Caractéristiques du Produit

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'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. Elles se sont concentrées sur le traitement de l'insuffisance cardiaque pédiatrique qui diffère cependant de la maladie chez les adultes en ce qui concerne les caractéristiques et l'étiologie. Alors qu'un certain nombre d'enquêtes préliminaires et d'observations concernant cette affection, y compris des études sur l'insuffisance cardiaque secondaire à la dystrophie musculaire, ont rapporté des effets bénéfiques possibles du carvedilol, les preuves d'efficacité provenant des essais contrôlés randomisés sont contradictoires et peu concluantes.

Les données de sécurité de ces études indiquent que les effets indésirables étaient généralement comparables entre les groupes traités par carvedilol et les groupes contrôles. Cependant, compte tenu du petit nombre de participants par rapport aux études réalisées chez l'adulte et de l'absence 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 du carvedilol. Par conséquent, en raison de l'absence de données cliniques de bénéfice-risque suffisantes, l'utilisation du carvedilol chez les patients pédiatriques n'est pas recommandée pour des raisons de sécurité.

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 1,5 heure environ (t_{max}) - avec une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 21 mcg/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 mélange 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 très lipophile et sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95 % . Le volume de distribution est se situe entre 1,5 et 2 l/kg. Les patients présentant une cirrhose du foie ont un volume de distribution plus élevé.

Biotransformation

Dans le foie humain, le carvedilol est presque entièrement converti par oxydation et conjugaison en un

Résumé des Caractéristiques du Produit

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 3 métabolites actifs ont un faible effet vasodilatateur. Les concentrations des 3 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, dont l'activité anti-oxydante est 30 à 80 fois plus élevée que 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 donc été conclu que les polymorphismes génétiques liés au CYP2D6 n'auraient qu'une importance clinique limitée. Cette conclusion a également été étayée par l'observation que les différences de propriétés pharmacocinétiques dues aux polymorphismes du CYP2D6 n'ont pas eu d'effets significatifs sur la réaction pharmacodynamique chez les volontaires sains, et qu'il n'y avait pas d'association entre le génotype ou le phénotype CYP2D6 et la dose de carvédilol ou le taux d'effets indésirables chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Elimination

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

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Une étude de la liaison du carvedilol aux récepteurs adrénergiques par le biais d'un dosage des récepteurs radio et de la cinétique de son énantiomère a montré que cette liaison était proportionnelle à la dose, avec une relation linéaire globalement plate entre la réponse au traitement mesurée par une augmentation de la fréquence cardiaque ergométrique et la dose convertie logarithmiquement, les concentrations converties logarithmiquement de l'énantiomère S et la liaison aux récepteurs bêta1-adrénergiques. Comme pour les autres inhibiteurs des récepteurs β , il existe un découpage temporel entre l'exposition au médicament et l'effet pharmacodynamique, l'effet maximal en termes de fréquence cardiaque et de pression artérielle étant atteint après le pic de concentration plasmatique. Les différences de métabolisme dues aux différents génotypes CYP2D6 entraînent des variations pharmacocinétiques significatives, mais n'ont pas d'influence sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle ou les effets indésirables, probablement en raison d'une compensation par les métabolites actifs et d'une relation concentration-effet globalement linéaire. Globalement, les relations dose-effet et PK-PD du carvedilol ont été déterminées par des interactions complexes entre la cinétique et la dynamique spécifiques à l'énantiomère, la liaison aux protéines et l'implication des métabolites actifs, comme décrit précédemment dans cette rubrique.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques spécifiques

Insuffisance hépatique.

Une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints de cirrhose hépatique a montré que la biodisponibilité systémique (ASC) du carvedilol était, chez les patients présentant une insuffisance hépatique, 6,80is 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).

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'hypertension artérielle et d'une maladie rénale, les valeurs de l'ASC, de la demi-vie d'élimination et de la concentration plasmatique maximale, ne changent pas de manière significative. L'excrétion rénale de la substance active sous forme inchangée diminue chez les patients présentant une maladie rénale ; toutefois, les altérations des paramètres pharmacocinétiques sont minimales.

L'autorégulation du débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire demeurent inchangées lors d'un traitement à long terme par le 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

Résumé des Caractéristiques du Produit

base des données recueillies auprès de volontaires sains. Ces résultats suggèrent que la pharmacocinétique du carvédilol R et du carvédilol S est considérablement altérée par l'insuffisance cardiaque.

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carvedilol Teva 6,25 mg comprimés :

Lactose monohydraté

Povidone

Crospovidone

Gel de silice colloïdal

Stéarate de magnésium

Oxyde de fer jaune E172.

Carvedilol Teva 25 mg comprimés :

Résumé des Caractéristiques du Produit

Lactose monohydraté

Povidone

Crospovidone

Gel de silice colloïdal

Stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes blanches et opaques, en PVC/PVdC/Alu.

Conditionnements :

6,25 mg et 25 mg: 14, 28, 30, 50, 56 & 100 comprimés. Emballages hospitaliers de 50 et 100 comprimés.

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Carvedilol Teva 6,25 mg : BE 274084

Carvedilol Teva 25 mg : BE 274102

Résumé des Caractéristiques du Produit

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

- A. Date de première autorisation : 20.06.2005
- B. Date de dernier renouvellement : 30/07/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

- A. Date de mise à jour du RCP : /2025.
- B. Date de l'approbation du RCP : /2025.