

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 deux demi 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 deux demi 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.

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 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.

Troubles de la fonction 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 des troubles de la fonction rénale.

Anomalie modérée de la fonction hépatique

Une adaptation de la posologie peut s'avérer nécessaire.

Population pédiatrique

Concernant l'efficacité et la sécurité du carvédilol chez ces patients, l'information reste insuffisante.

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 de classe NYHA IV (exigeant un traitement inotrope intraveineux).
- Anomalie de la fonction hépatique, cliniquement manifeste.
- Antécédents de bronchospasmes ou d'asthme.
- Bloc AV de 2^{ème} ou 3^{ème} 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 (voir rubrique 4.5).

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 ou un déficit hydrosodé, ainsi que les patients âgés 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 Carvedilol, 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.

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).

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 carvedilol ou interrompre la thérapie.

Dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus aigu du myocarde

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

Broncho-pneumopathie chronique obstructive

Les patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et ne recevant aucun traitement (oral ou inhalé) ne peuvent pas utiliser le carvedilol, sauf – et qu'avec prudence – si les bénéfices prévisibles contrebalancent les risques éventuels encourus lors de l'utilisation. Chez les patients ayant une tendance aux bronchospasmes, une détresse respiratoire peut survenir suite à une éventuelle augmentation de la résistance des voies aériennes. En cas d'administration de carvedilol à ces patients, il faut les contrôler attentivement, en début de traitement et lors de tout ajustement de la posologie. Si le patient présente des signes de bronchospasmes en cours de traitement, il faut réduire la posologie.

Diabète

Le carvedilol 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 carvedilol peut parfois induire une perte de contrôle de la glycémie. Il est donc nécessaire de suivre attentivement les diabétiques traités par carvedilol ; 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.

Thyrotoxicose

Le carvedilol peut occulter les symptômes de thyrotoxicose aiguë.

Bradycardie

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

Utilisation concomitante d'antagonistes du calcium

Si l'on associe le carvedilol 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. Il faut éviter une administration intraveineuse concomitante (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Il ne faut prescrire simultanément la cimetidine qu'avec prudence, car les effets du carvedilol 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 carvedilol 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.

Psoriasis

Il faut également être prudent lorsqu'on prescrit des bêta-bloquants aux patients atteints de psoriasis. Ces patients ne peuvent prendre du carvedilol 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 carvedilol 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.

Lors de l'instauration du traitement, il faut surveiller étroitement les patients connus comme étant de mauvais métaboliseurs de la débrisoquine (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Vu l'expérience clinique limitée, il ne faut pas utiliser le carvedilol 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 carvedilol induit un blocage alpha 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.

Vu l'effet dromotrope négatif du carvedilol, il faut l'administrer avec prudence aux patients présentant un bloc cardiaque de premier degré.

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 carvedilol chez ces patients, même si l'activité alpha-bloquante du carvedilol peut prévenir ces symptômes.

La prudence est néanmoins de rigueur en cas d'administration de carvedilol 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 carvedilol 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.

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en Lapp lactase ou de malabsorption glucose-galactose ne peuvent pas utiliser 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'), d'environ 15 %. 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

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.

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 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 carvédilol peuvent augmenter. Sur base de l'effet relativement faible de la cimétidine sur les taux sériques de carvédilol, le risque d'interaction cliniquement significative est néanmoins minime.

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments induisant une déplétion de catécholamines. L'utilisation concomitante de réserpine, de guanéthidine, de méthyldopa, 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 carvédilol 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 carvédilol peut renforcer les effets d'autres antihypertenseurs administrés simultanément (p. ex. α -1-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 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.

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. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, le développement

embryonnaire/fœtal, l'accouchement et le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Les bêta-bloquants réduisent la circulation placentaire, et peuvent donc induire une mort in utero et une naissance prématurée. De plus, des effets indésirables peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né (principalement : hypoglycémie, bradycardie, dépression respiratoire et hypothermie). Pendant la période post-natale, il pourrait y avoir un risque accru de complications cardiaques et pulmonaires chez le nouveau-né. Au cours d'études réalisées chez l'animal avec le carvedilol, aucune donnée décisive n'a démontré l'existence d'effets tératogènes (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

Il faut arrêter le traitement 2 à 3 jours avant la date présumée de l'accouchement. Si cela s'avère impossible, il faut garder le nouveau-né en observation pendant les 2 à 3 premiers jours.

Allaitement

Le carvedilol est une substance lipophile. Selon les résultats issus d'études réalisées chez des animaux allaitants, le carvedilol et ses métabolites s'éliminent dans le lait maternel. On ne sait pas si le carvedilol est excrété dans le lait maternel. L'allaitement est donc déconseillé chez les femmes traitées par carvedilol.

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

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

4.8 Effets indésirables

(a) Résumé du profil de sécurité

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

(b) Tableau des effets indésirables

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

Les catégories de fréquence sont :

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Très rare $< 1/10\ 000$

Infections et infestations

Fréquent : Bronchite, pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Anémie

Rare : Thrombocytopénie

Très rare : Leucopénie

Affections du système immunitaire

Très rare : Hypersensibilité (réaction allergique)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Prise de poids, hypercholestérolémie, troubles du contrôle glycémique (hyperglycémie, hypoglycémie) chez les patients ayant un diabète préalable

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, humeur dépressive

Peu fréquent : Troubles du sommeil

Affections du système nerveux

Très fréquent : Etourdissements, céphalées

Peu fréquent : Présyncope, syncope, paresthésies

Affections oculaires

Fréquent : Troubles visuels, diminution de la sécrétion de larmes (sécheresse oculaire), irritation oculaire

Affections cardiaques

Très fréquent : Insuffisance cardiaque

Fréquent : Bradycardie, œdème, hypervolémie, rétention de liquide

Peu fréquent : Bloc auriculo-ventriculaire, angor

Affections vasculaires

Très fréquent : Hypotension

Fréquent : Hypotension orthostatique, troubles de la circulation périphérique (extrémités froides, maladie vasculaire périphérique, aggravation d'une claudication intermittente et d'un syndrome de Raynaud)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Dyspnée, œdème pulmonaire, asthme chez les patients prédisposés

Rare : Congestion nasale

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale

Affections hépatobiliaires

Très rare : augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de gammaglutamyltransférase (GGT)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Réactions cutanées (p. ex. exanthème allergique, dermatite, urticaire, prurit, lésions cutanées de type psoriasis et lichen plan), alopecie

Très rare : réactions indésirables cutanées sévères (p. ex. érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

Fréquent : Douleur dans les extrémités

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Insuffisance rénale et troubles de la fonction rénale chez les patients ayant des affections vasculaires diffuses et/ou une insuffisance rénale sous-jacente, troubles de miction

Très rare : Incontinence urinaire chez les femmes

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Troubles de l'érection

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Asthénie (fatigue)

Fréquent : Douleur

(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 carvedilol (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 carvedilol (respectivement 14,5 % et 15,4 %, chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus aigu du myocarde).

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée pendant le traitement par carvedilol chez des patients ayant une insuffisance cardiaque chronique s'accompagnant d'une tension artérielle faible, une cardiopathie ischémique et une 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 carvedilol peut causer une incontinence chez les femmes, qui disparaît à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

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

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. On peut prendre les mesures de soutien suivantes :

Atropine : 0,5 à 2 mg, par voie intraveineuse (pour traiter une bradycardie excessive).

Afin de soutenir la fonction ventriculaire, il est recommandé d'administrer du glucagon ou des sympathicomimétiques par voie intraveineuse.

Glucagon : initialement, 10 mg par voie intraveineuse ; ensuite, si nécessaire, une perfusion lente de 2 à 5 mg/heure (pour soutenir la fonction cardiovasculaire).

Sympathicomimétiques, en fonction de leur activité et du poids du patient : dobutamine, isoprénaline ou adrénaline.

Si une fonction inotrope positive s'avère nécessaire, envisager l'administration d'inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE).

Si le symptôme principal du surdosage consiste en une vasodilatation périphérique, il faut administrer de la noradrénaline, norépinéphrine ou de l'étiléfrine au patient. Il faut contrôler en continu la circulation sanguine du patient.

Si le patient présente une bradycardie ne répondant pas à la pharmacothérapie, il faut utiliser un pacemaker. Afin de traiter les bronchospasmes, il faut administrer des bêta-sympathicomimétiques (sous forme d'aérosol, ou en cas d'inefficacité de l'aérosol, par voie intraveineuse), ou l'aminophylline peut s'administrer par voie intraveineuse sous la forme d'une injection lente ou d'une perfusion. Si le patient souffre de convulsions, on peut administrer du diazépam ou du clonazépam, au moyen d'une injection intraveineuse lente.

Le carvédilol se lie de manière importante aux protéines plasmatiques. Il ne peut donc pas s'éliminer par dialyse.

Important !

En cas de surdosage sévère, si le patient est en choc, il faut poursuivre le traitement de soutien pendant une période suffisamment longue c.-à-d. jusqu'à ce que l'état du patient soit stabilisé, car les durées d'élimination et de redistribution du carvédilol sont probablement plus longues que la normale. La durée du traitement par antidote dépend de la sévérité du surdosage ; il faut poursuivre le traitement de soutien, jusqu'à la stabilisation du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : alpha- et bêta-bloquants.

Code ATC : C07A G02.

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

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

Le carvedilol est un mélange racémique, constitué de deux stéréo-isomères. Aux cours d'études animales, les deux énantiomères semblaient présenter des propriétés de blocage alpha-adrénergique. Un blocage non sélectif des récepteurs bêta₁- et bêta₂-adrénergiques était surtout attribué à l'énantiomère S(-).

Lors d'études animales, réalisées *in vitro* et *in vivo*, on a démontré que le carvedilol et ses métabolites possédaient également des propriétés anti-oxydantes. *In vitro*, on a également démontré que certains types cellulaires humains possédaient également ces propriétés.

Chez les patients hypertendus, une diminution de la tension sanguine n'est pas associée à une augmentation simultanée de la résistance périphérique, comme c'est le cas avec les bêta-bloquants purs. La fréquence cardiaque diminue légèrement. Le débit systolique est inchangé. La circulation et la fonction rénales restent normales, ainsi que la circulation périphérique. Une froideur des extrémités, qui est fréquente lors de l'utilisation de bêta-bloquants, survient donc rarement. Chez les patients hypertendus, le carvedilol augmente les concentrations plasmatiques de norépinéphrine.

Chez les patients atteints d'angor, un traitement de longue durée par carvedilol semblait exercer un effet anti-ischémique et soulager la douleur. Des études hémodynamiques ont démontré que le carvedilol diminue la précharge et la postcharge ventriculaires. Chez les patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque congestive, le carvedilol exerce un effet favorable sur l'hémodynamique, la fraction d'éjection et le volume du ventricule gauche.

Le carvedilol n'exerce aucun effet négatif sur le profil lipidique sérique ni sur les électrolytes. Le rapport HDL (lipoprotéines de haute densité) / LDL (lipoprotéines de faible densité) reste normal.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

En cas d'administration orale, la biodisponibilité absolue du carvedilol est d'environ 25 %. Environ 1 heure après l'administration, le pic plasmatique est atteint. La prise de nourriture n'influence pas la biodisponibilité, mais le délai d'obtention du pic plasmatique est plus long. Le carvedilol est très lipophile.

Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 % à 99 %. Le volume de distribution est d'environ 2 l/kg.

Biotransformation.

Après une administration orale, l'effet de premier passage est d'environ 60 à 75 %. Le carvedilol est entièrement métabolisé en divers métabolites, qui s'éliminent principalement dans la bile. Le carvedilol est métabolisé dans le foie, principalement par oxydation du cycle aromatique et glucuroconjugaison. La déméthylation et l'hydroxylation au niveau du cycle phénol produisent trois métabolites actifs, qui exercent une activité bêtabloquante. Par rapport au carvedilol, ces trois métabolites actifs exercent un faible effet vasodilatateur. Sur base des études précliniques, on sait que le métabolite 4'-hydroxyphénol exerce une activité bêtabloquante 13 fois plus puissante que celle du carvedilol. Cependant, chez l'être humain, les concentrations du métabolite sont environ 10 fois plus faibles que celles du carvedilol. Deux des métabolites hydroxycarbazole du carvedilol sont de très puissants antioxydants, dont l'activité antioxydante est 30 à 80 fois plus élevée que celle du carvedilol.

Elimination.

Le temps moyen de demi-vie d'élimination du carvedilol varie entre 6 et 10 heures. La clairance plasmatique est d'environ 590 ml/min. L'élimination s'effectue principalement par voie biliaire. L'excrétion s'effectue principalement par voie fécale. Une petite partie s'élimine sous forme de métabolites, par voie rénale.

Linéarité/non linéarité

Il existe une corrélation linéaire entre la dose et les concentrations plasmatiques. Chez les patients présentant une hydroxylation lente de la débrisoquine, les concentrations plasmatiques de carvedilol sont jusqu'à 2 à 3 fois plus élevées que chez les métaboliseurs rapides de la débrisoquine..

Caractéristiques du patient

Patients âgés

La pharmacocinétique du carvedilol dépend de l'âge : chez les patients âgés, les taux plasmatiques de carvedilol sont environ 50 % plus élevés que chez les sujets jeunes.

Insuffisance hépatique.

Lors d'une étude réalisée chez des patients atteints de cirrhose hépatique, la biodisponibilité du carvedilol était 4 fois plus élevée, le pic plasmatique 5 fois plus important et le volume de distribution 3 fois plus grand que chez les sujets sains.

Insuffisance rénale

Chez un nombre de patients hypertendus et présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 30 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), on a observé une augmentation des concentrations plasmatiques du carvedilol d'environ 40 à 55 %, par rapport à des patients présentant une fonction rénale normale. Cependant, ces résultats présentaient une grande variabilité.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études réalisées chez le rat et la souris, on n'a mis en évidence aucune carcinogénicité du carvedilol, à des posologies de 75 mg/kg et de 200 mg/kg (38 à 100 fois la dose quotidienne maximale humaine).

Lors d'études *in vitro* ou *in vivo*, réalisées chez des mammifères ou chez d'autres types d'animaux, le carvedilol ne présentait aucune mutagénicité.

Si l'on administrait de fortes doses de carvedilol à des rates enceintes (≥ 200 mg/kg = ≥ 100 fois la dose quotidienne maximale humaine), on observait des effets indésirables sur la grossesse et la fertilité. A des posologies ≥ 60 mg/kg (≥ 30 fois la dose quotidienne maximale humaine), la croissance physique et le développement fœtal ralentissaient. On observait bien une embryotoxicité (c.-à-d. une augmentation de la mortalité, survenant après l'implantation de l'embryon). Cependant, chez le rat et le lapin, à des posologies de 75 mg/kg et de 200 mg/kg (respectivement 38 et 100 fois la dose maximale humaine), aucune malformation ne survenait.

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 :

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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Carvedilol Teva 6,25 mg :	BE 274084
Carvedilol Teva 25 mg :	BE 274102

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 : XX/2017.
B. Date de l'approbation du RCP : 05/2017.