ANSM - Mis à jour le : 09/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARVEDILOL TEVA 25 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Carvédilol..... 25 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère, modérée et sévère (fraction d'éjection ? 35%), en association avec le traitement conventionnel comportant inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et, le plus souvent, digitalique.

- Dans un programme d'études cliniques, chez des patients en insuffisance cardiaque légère à modérée, le carvédilol a permis de réduire la mortalité à 6 mois de 50%, IC 95% [33% - 75%] (voir rubrique 5.1).

- Dans l'étude COPERNICUS menée chez des patients en insuffisance cardiaque sévère non décompensée, le carvédilol a permis de réduire la mortalité à 1 an de 35%, IC 95% [19% - 48%] (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte.

La posologie doit être adaptée à chaque patient.

Le traitement doit être instauré sous surveillance médicale particulière, à l'administration de la première dose.

L'augmentation des doses, jusqu'à détermination de la dose efficace (définie comme étant la dose maximale tolérée) se fera sous surveillance médicale.

Cette période d'adaptation posologique progressive dure au moins 6 semaines.

Posologie

a) Avant le traitement par carvédilol

Le traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à posologie optimale (inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et le plus souvent digitalique) est indispensable avant d'initier le traitement par carvédilol.

L'état du patient doit être stable depuis au moins 4 semaines avant la première prise de carvédilol pour les patients en insuffisance cardiaque légère à modérée.

De même, pour les patients en insuffisance cardiaque sévère, en l'absence de données dans l'étude COPERNICUS sur le délai de stabilité requis avant l'instauration du traitement, il est recommandé par prudence de ne pas instaurer le traitement avant 4 semaines de stabilité.

L'administration de la première dose et les augmentations successives de posologies devront être réalisées en consultation, par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque.

b) Administration de la première dose

Le premier jour, une première dose de 3,125 mg (un demi-comprimé de 6,25 mg) doit être instaurée sous surveillance médicale particulière pendant au moins 3 heures (voir rubrique 4.4/modalités de surveillance dans Précautions d'emploi).

c) Premier palier posologique

Si cette première administration s'est révélée être bien tolérée (fréquence cardiaque > 50 batt./min., pression artérielle systolique > 85 mmHg et en l'absence de signes cliniques d'intolérance), la posologie sera augmentée le lendemain de la première administration à 3,125 mg deux fois par jour. Cette posologie sera maintenue pendant au moins deux semaines.

Le patient sera revu durant la première semaine de traitement (3 à 7 jours après la première administration) pour vérifier l'absence de signes de décompensation cardiaque.

Toute manifestation d'intolérance lors de cette première semaine d'administration, en particulier bradycardie 50 batt./min., ou hypotension artérielle systolique 85 mmHg, doit faire arrêter le traitement par carvédilol.

d) Augmentation des doses par paliers

Si la posologie de 3,125 mg deux fois par jour est bien tolérée, elle sera progressivement augmentée à intervalles d'au moins deux semaines à 6,25 mg deux fois par jour, puis 12,5 mg deux fois par jour, et ensuite 25 mg deux fois par jour. La dose administrée sera ainsi augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient. La dose maximale recommandée est de 25 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 85 kg et de 50 mg deux fois par jour chez les patients pesant plus de 85 kg.

Chaque augmentation de dose devra faire l'objet d'une consultation par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4/modalités de surveillance dans Précautions d'emploi).

Pendant cette période de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou d'intolérance, réduire la dose de carvédilol voire interrompre immédiatement le traitement si nécessaire (notamment en cas d'hypotension sévère, de décompensation d'insuffisance cardiaque avec œdème aigu du poumon, de choc cardiogénique, de bradycardie symptomatique ou de BAV).

Adapter également si nécessaire les doses des autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque.

e) Reprise du traitement après un arrêt éventuel

Si le traitement par carvédilol est arrêté pendant plus de deux semaines, la dose de reprise devra être de 3,125 mg deux fois par jour.

Cette dose sera ensuite augmentée conformément aux recommandations de posologie ci-dessus.

f) Renouvellement du traitement après la période de titration

Le renouvellement pourra être effectué en consultation non spécialisée, lorsque la dose maximale tolérée aura été établie et si le patient ne se déstabilise pas.

Le traitement d'entretien après la phase de titration nécessite une surveillance identique à celle de tout patient souffrant d'insuffisance cardiaque. Le traitement doit être prolongé en situation stable. L'aggravation de l'état justifie le recours au médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Posologie concernant les populations particulières

Insuffisance rénale

Il n'y a aucune donnée justifiant la nécessité d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 5.2).

La fonction rénale doit être surveillée, particulièrement pendant la période d'augmentation de la dose de carvédilol (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le traitement doit être interrompu ou la dose réduite en cas d'aggravation de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Le carvédilol est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques de dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.3).

Sujet âgées

Il n'y a aucune donnée justifiant la nécessité d'ajuster la posologie (voir rubrique 4.4).

Le traitement doit être instauré avec une posologie progressivement croissante sous surveillance médicale spécialisée, particulièrement chez le sujet âgé de plus de 65 ans et chez les patients présentant une pression artérielle systolique de base inférieure ou égale à 105 mmHg (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du carvédilol, chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Pour plus d'informations, voir la rubrique 5.1.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés avec un peu d'eau pendant les repas, pour ralentir l'absorption et réduire la fréquence de survenue d'une hypotension artérielle, en particulier orthostatique, ou d'une décompensation.

Durée du traitement

Le traitement par carvédilol est un traitement au long cours. Comme pour tous les bêtabloquants, le traitement ne doit pas être interrompu brutalement mais plutôt diminué progressivement par intervalles d'une semaine. Ceci est particulièrement important dans le cas des patients atteints d'une maladie coronarienne concomitante.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- patients ayant une insuffisance cardiaque sévère décompensée, avec signes de surcharge hydrique (œdèmes, ascite, râles pulmonaires de stase), et/ou nécessitant un traitement par inotrope positif ou vasodilatateur par voie veineuse,
- signes cliniques de dysfonctionnement hépatique,
- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés (sauf si un pacemaker permanent est en place),
- bradycardie sévère,
- maladie du sinus cardiaque (y compris bloc sino-auriculaire),
- hypotension sévère (pression systolique 85 mm Hg),
- choc cardiogénique,
- asthme sévère, broncho-pneumopathies chroniques obstructives sévères, antécédent de bronchospasme sévère,
- antécédent de réaction anaphylactique,
- phénomènes de Raynaud et troubles circulatoires périphériques (voir rubrique 4.4),
- association à la cimétidine (voir rubrique 4.5),
- association aux antiarythmiques de la classe I sauf lidocaïne.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Le traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à posologie optimale (inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique et le plus souvent digitalique) est indispensable avant d'initier le traitement par carvédilol.
L'état du patient doit être stable depuis au moins 4 semaines avant la première prise de carvédilol pour les patients en insuffisance cardiaque légère, modérée et sévère.
La surveillance du patient doit prendre en compte le fait que le traitement par carvédilol, comme tout traitement bêta-bloquant, peut entraîner une aggravation de l'insuffisance cardiaque par effet

inotrope négatif, notamment pendant la phase de titration des doses.
Le traitement est instauré par une première dose, suivie d'une posologie initiale faible puis progressivement croissante sous surveillance médicale spécialisée, particulièrement chez le sujet âgé de plus de 65 ans et chez les patients présentant une pression artérielle systolique de base inférieure ou égale à 105 mmHg (voir rubrique 4.2 et Précautions d'emploi).
Ne pas interrompre brutalement le traitement, particulièrement chez le coronarien (risque de troubles du rythme graves, d'infarctus du myocarde ou de mort subite), sauf en cas de nécessité (bradycardie symptomatique, hypotension sévère, choc cardiogénique ou BAV).

La prise de ce médicament est déconseillée avec les antagonistes calciques bépridil, diltiazem et vérapamil, et les antihypertenseurs centraux (voir rubrique 4.5) et au cours de l'allaitement.

Précautions d'emploi

Modalités de surveillance du traitement :

- après la première administration : surveillance clinique toutes les heures pendant un minimum de 3 heures: pouls, pression artérielle couchée et debout, état clinique (signes d'intolérance: vertiges, malaise...), électrocardiogramme au cours de la 3ème heure de surveillance,

- au cours de la première semaine de traitement : pouls, pression artérielle couchée et debout, électrocardiogramme, recherche de signes de décompensation,

- à chaque augmentation de dose : pouls, pression artérielle couchée et debout, état clinique, électrocardiogramme si nécessaire. Une fois la dose efficace atteinte, une surveillance régulière de l'insuffisance cardiaque et de l'état hémodynamique doit être effectuée, ainsi qu'un contrôle régulier de la fonction rénale, si nécessaire.

Si surviennent sous traitement au long cours :

- une hypotension : réduire la dose de carvédilol à la posologie immédiatement inférieure, voire arrêter le traitement,

- une décompensation de l'insuffisance cardiaque, adapter les doses des autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque, et éventuellement réduire également la dose de carvédilol voire interrompre le traitement si nécessaire.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, une aggravation de la défaillance cardiaque ou une rétention liquidienne est possible pendant l'ajustement progressif de la dose de carvédilol. En cas de survenue de tels symptômes, les diurétiques doivent être augmentés et la dose de carvédilol ne doit pas l'être tant qu'un état clinique stable n'a pas été rétabli. Il peut être parfois nécessaire de diminuer la dose de carvédilol ou, dans de rares cas, de l'interrompre temporairement. De tels épisodes n'excluent pas de reprendre ultérieurement avec succès l'ajustement de dose du carvédilol. Le carvédilol doit être utilisé avec prudence en cas d'association avec les digitaliques car ces deux médicaments ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire.

Fonction rénale :

Une altération réversible de la fonction rénale a été observée lors de l'administration de carvédilol à des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive avec faible pression artérielle (PA systolique 100 mmHg), une cardiopathie ischémique, une atteinte vasculaire

diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente.

Chez les patients présentant ces facteurs de risque, la fonction rénale doit être surveillée, particulièrement pendant la période d'augmentation de la dose de carvédilol.

Le traitement doit être interrompu ou la dose réduite en cas d'aggravation de la fonction rénale.

Broncho-pneumopathie chronique obstructive :

Le carvédilol doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec composante spastique qui ne prennent pas de traitement oral ou inhalé et uniquement si le bénéfice éventuel excède les risques potentiels.

Chez les patients ayant tendance aux bronchospasmes, une insuffisance respiratoire aigüe peut se produire à la suite d'une augmentation éventuelle de la résistance des voies aériennes. Une surveillance étroite des patients est nécessaire lors de l'instauration et pendant l'augmentation de la dose de carvédilol, celle-ci devant être diminuée en cas d'observation d'un bronchospasme pendant le traitement.

Insuffisance hépatique :

Le carvédilol est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques de dysfonction hépatique (voir rubrique 4.3). Une étude de pharmacocinétique chez des patients présentant une cirrhose hépatique a montré que l’exposition au carvédilol (aire sous la courbe) a augmenté de 6, 8 fois chez les patients avec insuffisance hépatique comparé aux sujets sains.

Sujet diabétique :

Une attention particulière est nécessaire lors de l'administration du carvédilol à des patients présentant un diabète sucré, les signes et symptômes précoces d'une hypoglycémie aiguë risquant d'être masqués ou atténués.

Une surveillance régulière de la glycémie est donc recommandée chez les diabétiques au moment de l'initiation du traitement par le carvédilol ou à l'augmentation de posologie. Le traitement hypoglycémique doit être ajusté en conséquence (voir rubrique 4.5).

Troubles vasculaires périphériques :

Le carvédilol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des troubles vasculaires périphériques car les bêta-bloquants peuvent accélérer ou aggraver les symptômes de l'insuffisance artérielle.

Phénomènes de Raynaud :

Le carvédilol doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques, tels que les phénomènes de Raynaud, car les symptômes peuvent être exacerbés.

Thyrotoxicose :

Le carvédilol peut masquer les symptômes de la thyrotoxicose.

Anesthésie générale et intervention chirurgicale majeure :

La prudence est recommandée en raison des effets inotropes négatifs synergiques du carvédilol et des produits anesthésiques (voir rubrique 4.5).

Chez les malades atteints d'insuffisance coronaire grave, tout comme chez les patients insuffisants cardiaques traités au long cours par carvédilol, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.

Avant une intervention chirurgicale, informer l'anesthésiste que le patient reçoit un bêta-bloquant.

Bradycardie :

Si le rythme cardiaque diminue au-dessous de 55 battements par minute, le traitement par carvédilol doit être diminué (voir rubrique 4.5).

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré :

Utiliser le carvédilol avec prudence chez les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Hypersensibilité :

Une attention particulière est nécessaire chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves ou suivant un traitement de désensibilisation, car les bêta-bloquants peuvent accroître la sensibilité envers les allergènes ainsi que la gravité des réactions d'hypersensibilité.

Risque de réaction anaphylactique :

Lors de la prise de bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique sévère à divers allergènes peuvent être plus réactifs à des administrations répétées, qu'elles soient accidentelles, diagnostiques ou thérapeutiques. Ces patients peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter la réaction allergique.

Réactions cutanées sévères :

De très rares cas de réactions cutanées sévères tels que le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell ont été rapportés en cours de traitement avec carvédilol (voir rubrique 4.8.). Carvédilol doit être définitivement arrêté chez les patients présentant des réactions cutanées sévères qui lui sont possiblement attribuables.

Psoriasis :

L'administration de carvédilol aux patients ayant des antécédents de psoriasis ne doit être décidée qu'après examen du rapport bénéfice/risque.

Phéochromocytome :

Chez les patients ayant un phéochromocytome, un traitement par alpha-bloquant devrait être initié préalablement à l'utilisation de tout bêta-bloquant.

Bien que le carvédilol possède une activité pharmacologique alpha et bêta-bloquante, il n'y a pas d'expérience de son utilisation dans ces conditions. La prudence est donc recommandée chez les patients susceptibles d'avoir un phéochromocytome.

Angor de Prinzmetal :

Les bêta-bloquants non sélectifs peuvent provoquer des douleurs thoraciques chez les patients ayant un angor de Prinzmetal. Bien que le carvédilol du fait de son activité alpha-bloquante puisse empêcher de tels symptômes, il n'existe pas d'expérience avec le carvédilol chez ces

patients. La prudence est donc recommandée chez les patients susceptibles de présenter un angor de Prinzmetal.

Syndromes de sevrage :

Ne pas interrompre brutalement le traitement, particulièrement chez les patients souffrant de maladie cardiaque ischémique. L'arrêt du carvédilol doit être fait progressivement (sur une période de deux semaines)

Thrombocytopénie :

Le traitement par carvédilol est déconseillé chez les patients ayant des antécédents de thrombocytopénie (voir rubrique 4.8).

Lentilles de contact :

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

Excipients :

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

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

Médicaments entraînant une bradycardie : la bradycardie peut être induite par l'administration concomitante de plusieurs médicaments : notamment des antiarythmiques de classe IA (inhibiteurs de canaux sodiques), des antiarythmiques de classe II (bêta-bloquants), des antiarythmiques de classe III (inhibiteurs de canaux potassiques), des inhibiteurs de canaux calciques, des digitaliques, de la pilocarpine, et des anticholinestérasiques.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Cimétidine

Augmentation des concentrations du carvédilol pouvant être préjudiciables dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque par diminution de son métabolisme hépatique par la cimétidine. Utiliser un autre anti-sécrétoire gastrique.

+ Antiarythmiques de la classe I : cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, hydroquinidine mexilétine, propafenone, quinidine (sauf lidocaïne)

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque (synergie des effets).

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Antagonistes du calcium : diltiazem, vérapamil et bépridil

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'insuffisance cardiaque, troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire (synergie des effets).

+ Antihypertenseurs centraux : clonidine, méthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine

Diminution centrale du tonus sympathique et effet vasodilatateur des antihypertenseurs centraux, préjudiciables en cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêta-bloquant et vasodilatateur.

+ Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique.

Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Amiodarone

Troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaque (synergie des effets) avec risque de bradycardie excessive.

Surveillance clinique et ECG régulière.

+ Anesthésiques volatils halogénés

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.

(L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants.)

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter un arrêt brutal.

Informer l'anesthésiste de ce traitement (voir rubrique 4.4).

+ Anticholinestérasiques : galantamine, donépézil, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambémonium

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Insuline, sulfamides hypoglycémiants, glinides, gliptines

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie: palpitations et tachycardie.

Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine (voir rubrique 4.4).

+ Médicaments donnant des torsades de pointes : (amiodarone, amisulpride, arsenieux, bepridil, chlorpromazine, cisapride, cyamemazine, diphemanil, disopyramide, dofetilide, dolasetron IV, droperidol, erythromycine IV, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, ibutilide, levomepromazine, lumefantrine, methadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine IV, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifene, vandétanib, vincamine IV, zuclopenthixol) (avec le disopyramide, l'hydroquinidine et la quinidine voir aussi Associations contre-indiquées, et avec le bépridil voir aussi associations déconseillées)

Risque majoré de torsades de pointes, par effet bradycardisant du bêta-bloquant.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Rifampicine

Diminution importante des concentrations plasmatiques du carvédilol, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie du carvédilol pendant le traitement par rifampicine. A l'arrêt de la rifampicine, risque de remontée importante des concentrations plasmatiques de carvédilol imposant une réduction posologique et une surveillance clinique étroite.

+ Ciclosporine :

Augmentation modérée attendue de la ciclosporinémie à l'initiation du traitement par le carvédilol. En début de traitement par le carvédilol, prévoir un suivi thérapeutique et pharmacologique régulier de la ciclosporine et contrôle de la fonction rénale (créatininémie).

Associations à prendre en compte

+ Dihydropyridines

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines plus ou moins marqué et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Digitaliques

Troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire (synergie des effets).

+ Lidocaïne

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque.

+ AINS

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ Pilocarpine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets).

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Bronchodilatateurs bêta-agonistes

Risque de moindre efficacité réciproque par antagonisme pharmacodynamique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (voir rubrique 5.3).

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie, mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir rubrique 4.9), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus. Les bêta-bloquants réduisent la perfusion placentaire, ce qui peut résulter en une mort fœtale intra-utérine ainsi qu'en un accouchement immature et prématuré.

En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

Allaitement

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.2).

Des études chez l'animal ont démontré que le carvédilol ou ses métabolites sont excrétés dans le lait, cependant il n'a pas été déterminé si le carvédilol est excrété dans le lait humain.

Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué.

En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite.

Fertilité

Des études sur l'animal ont mis en évidence une altération de la fertilité (voir section 5.3). Le risque potentiel sur l'homme n'est pas connu.

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

Comme il est de règle pour tous les médicaments modifiant la pression artérielle, on doit prévenir les patients de ne pas conduire de véhicule ou utiliser des machines, s'ils présentent des étourdissements ou symptômes analogues sous traitement. Ceci s'applique particulièrement au début du traitement ou lorsque celui-ci est modifié ou encore en cas d'association avec l'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés conformément aux classes de systèmes d'organes MedDRA et aux catégories de fréquences (CIOMS III) :

- Très fréquent ? 1/10
- Fréquent ? 1/100 et 1/10
- Peu fréquent ? 1/1000 et 1/100
- Rare ? 1/10000 et 1/1000
- Très rare 1/10000

Le tableau 1 ci-dessous résume les effets indésirables qui ont été rapportés en association avec carvédilol dans les essais cliniques pivots pour les indications suivantes : insuffisance cardiaque chronique, dysfonctionnement ventriculaire gauche faisant suite à un infarctus aigu du myocarde, hypertension et prise en charge au long terme de la maladie cardiaque coronarienne.

Tableau 1. Réactions indésirables rapportées dans les essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	Effet(s) indésirable(s)	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Fréquent
	Thrombocytopénie	Rare

Leucopénie	Très rare	
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque	Très fréquent
	Bradycardie	Fréquent
	Hypervolémie (Rétention hydrique)	Fréquent
	Bloc auriculo-ventriculaire	Peu fréquent
	Angor	Peu fréquent
Affections oculaires	Anomalies de la vision	Fréquent
	Diminution de la sécrétion lacrymale (sécheresse oculaire)	Fréquent
	Irritation oculaire	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Vomissement	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie (fatigue)	Très fréquent
	Œdème	Fréquent
	Douleur	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT et GGT)	Très rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (réaction allergique)	Très rare
Infections et infestations	Pneumonie	Fréquent
	Bronchite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids	Fréquent
	Hypercholestérolémie	Fréquent
	Dysrégulation glycémique (hyperglycémie, hypoglycémie) chez des patients ayant un diabète pré-existant	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs aux extrémités	Fréquent
Affections du système nerveux	Etourdissements	Très fréquent
	Céphalées	Très fréquent
	Malaise	Peu fréquent
	Syncope	Peu fréquent
	Paresthésie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Dépression, humeur dépressive	Fréquent

Troubles du sommeil	Peu fréquent	
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale et anomalies de la fonction rénale chez les patients présentant une atteinte vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente	Fréquent
	Troubles de la miction	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent
	Œdème pulmonaire	Fréquent
	Asthme chez des patients prédisposés	Fréquent
	Congestion nasale	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées (exanthème allergique, dermatite, urticaire, prurit, lésions cutanées à type de lichen plan et de psoriasis)	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension	Très fréquent
	Hypotension orthostatique	Fréquent
	Perturbations de la circulation périphérique (extrémités froides, maladie vasculaire périphérique, exacerbation de la claudication intermittente et du phénomène de Raynaud)	Fréquent

Précisions sur certains effets indésirables

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

Les étourdissements, syncopes, céphalées et l'asthénie sont généralement légers et surviennent surtout en début de traitement.

Chez les patients en insuffisance cardiaque congestive, une aggravation de l'insuffisance cardiaque et une rétention hydrique peut se produire pendant la phase de titration des doses (voir rubrique 4.4).

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée avec carvédilol dans le traitement de patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et une faible tension artérielle, une maladie cardiaque ischémique et une atteinte vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 4.4).

Expérience après commercialisation

Les évènements indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de carvédilol après commercialisation. Etant donné que ces évènements ont été rapportés sur une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable et/ou d'établir un lien causal avec l'exposition au carvédilol.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Les médicaments de la classe des bêta-bloquants peuvent rendre manifeste un diabète latent, aggraver un diabète avéré, et inhiber la régulation de la glycémie.

Affections cardiaques

Un arrêt sinusal peut survenir chez les patients prédisposés (par exemple, les patients âgés ou les patients présentant une bradycardie préexistante, un dysfonctionnement du nœud sinusal ou un bloc auriculo-ventriculaire)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Peu fréquent : alopécie.
- Très rare : réactions cutanées sévères (par exemple érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell (voir rubrique 4.4)).
- Hyperhidrose

Affections du rein et des voies urinaires

Des cas isolés d'incontinence urinaire chez des femmes ont été rapportés, ces cas étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

Troubles psychiatriques

Hallucination

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes et signes d’un surdosage

En cas de surdosage peuvent survenir : hypotension sévère, bradycardie, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, arrêt sinusal et arrêt cardiaque. Des problèmes respiratoires, bronchospasmes, vomissements, troubles de la conscience et convulsions généralisées peuvent également être observés.

Traitement du surdosage

En plus des procédures générales, les paramètres vitaux doivent être surveillés et corrigés par des soins intensifs, si nécessaire.

L’atropine sera utilisée en cas de bradycardie importante, alors que pour assister la fonction ventriculaire, du glucagon par voie intraveineuse ou des sympathomimétiques (dobutamine,

isoprénaline) sont recommandés. Si un effet inotrope positif est requis, les inhibiteurs de la phosphodiestérase (PDE) devront être envisagés. Si le profil d'intoxication est dominé par la vasodilatation périphérique, la norfénéphrine ou la noradrénaline doivent être administrées avec surveillance continue de l'état circulatoire.

En cas de bradycardie résistante au médicament, l'implantation d'un stimulateur cardiaque est nécessaire.

En cas de bronchospasme, des bêta-sympathomimétiques (en aérosol ou en I.V.) doivent être donnés ou de l'aminophylline peut être administrée en injection intraveineuse lente ou en perfusion. En cas de convulsion, une lente injection I.V. de diazépam ou de clonazépam est recommandée.

Symptômes d'une intoxication

Information importante

En cas d'intoxication sévère avec symptômes de choc, le traitement de soutien avec antidotes doit être poursuivi suffisamment longtemps, c'est à dire jusqu'au rétablissement du patient, car, la demi-vie d'élimination du carvédilol étant assez longue, la redistribution du médicament depuis les compartiments profonds est possible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ALPHA ET BETA-BLOQUANT, code ATC : C07AG02 (C : système cardio-vasculaire).

Le carvédilol se caractérise par une composante bêta-bloquante et une composante alpha-bloquante.

Mécanisme d'action

Le carvédilol, un mélange racémique de deux énantiomères (R- et S-carvédilol), est un antagoniste des récepteurs alpha et bêta-adrénergiques à action multiple. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques est associé à l'énantiomère S et est non sélectif pour les récepteurs bêta1 et bêta2-adrénergiques, tandis que les deux énantiomères ont les mêmes propriétés de blocage spécifiques aux récepteurs alpha1-adrénergiques. À des concentrations plus élevées, le carvédilol a également une activité de blocage faible à modérée des canaux calciques. Il n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque et (comme le propranolol) il a des propriétés stabilisantes de membrane.

Effets pharmacodynamiques

Le carvédilol réduit la résistance vasculaire périphérique par son blocage sélectif des alpha1-adrénorécepteurs. Par son action bêta-bloquante, le carvédilol supprime le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Efficacité et sécurité clinique

Dans un programme d'études cliniques menées dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique (classes II et III-NYHA) avec fonction systolique ventriculaire réduite (fraction d'éjection ? 35%), d'étiologie ischémique ou non ischémique, le carvédilol associé au traitement conventionnel comportant inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques et éventuellement

digitaliques, a entraîné par rapport au placebo, selon les résultats présentés après 6 mois de traitement :

- Une réduction de la mortalité toutes causes de 50% à 6 mois, ce qui correspond à 45 décès évités pour 1000 patients traités pendant 6 mois.

  A noter que la majorité des décès étaient d'origine cardio-vasculaire et ont concerné pour un tiers d'entre eux les patients âgés de plus de 70 ans;

- Une diminution du nombre d'hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Les résultats observés ont été les plus significatifs à la dose de 25 mg deux fois par jour.

Une étude (COPERNICUS) multicentrique, randomisée en double insu versus placebo, a étudié une population présentant une insuffisance cardiaque sévère stable (fraction d'éjection 25 %), d'origine ischémique ou non ischémique, définie par l'absence de signes d'inflation hydrique (œdèmes, ascite, râles pulmonaires de stase) et ne nécessitant pas de traitement inotrope ou vasodilatateur par voie veineuse.

Le traitement conventionnel associé durant l'essai comportait dans la majorité des cas un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un diurétique et un digitalique. De plus, 29% des patients recevaient un traitement par spironolactone.

Le critère principal était la mortalité totale. 2 289 patients (âge moyen 63 ans) ont été randomisés (1 156 patients sous carvédilol, 1 133 sous placebo).

L'étude a été prématurément arrêtée au vu des résultats d'une analyse intermédiaire qui a mis en évidence un effet bénéfique du traitement par carvédilol après 2 ans et demi de suivi. 190 décès (16,8%) ont été observés dans le groupe placebo et 130 (11,2%) dans le groupe carvédilol (diminution du risque de 35%, IC 95% [19% - 48%], p = 0,00013). Cette différence s'explique essentiellement par une réduction significative de l'incidence des morts subites (4,2% au lieu de 7,8%, diminution du risque de 41%). Une diminution significative de la mortalité ou des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, de la mortalité ou des hospitalisations pour causes cardiovasculaires et de la mortalité ou des hospitalisations toute cause a été également observée.

Durant l'initiation du traitement, il n'y avait pas de différence d'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque entre les 2 groupes de traitement.

Parmi les événements indésirables, les événements secondaires à une vasodilatation ont été plus fréquents dans le groupe carvédilol que dans le groupe placebo: vertiges: 19,3% vs 12,3%, hypotension: 9,7% vs 5,0% et syncopes: 4,5% vs 2,3% respectivement pendant les 3 premiers mois. Durant le reste de l'étude, l'incidence de ces événements a été similaire entre les deux groupes.

Population pédiatrique

Les études disponibles concernant la sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents sont peu nombreuses et de taille limitée. 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 carvédilol, les preuves d'efficacité provenant des essais contrôlés randomisés sont contradictoires et peu concluantes.

Les données de sécurité de ces études indiquent que les événements indésirables étaient généralement comparables entre les groupes traités par carvédilol 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 carvédilol.

Par conséquent, en raison de l’absence de données cliniques de bénéfice-risque suffisantes, l'utilisation du carvédilol chez les patients pédiatriques n'est pas recommandée pour des raisons de sécurité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue du carvédilol chez l'homme est d'environ 25%.

La concentration maximale est observée environ 1,5 heure après administration orale.

La prise d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité ou la concentration sérique maximale, bien que le temps nécessaire pour atteindre cette dernière soit allongé.

Le carvédilol est un mélange racémique et l'énantiomère S semble être métabolisé plus rapidement que l'énantiomère R, entrainant une biodisponibilité orale absolue de 15% par rapport à 31% pour l'énantiomère R. La concentration plasmatique maximale du carvédilol R est approximativement deux fois plus élevée que celle du carvédilol S.

Des études *in vitro* ont montré que le carvédilol est un substrat et un inhibiteur du transporteur d'efflux, la P-glycoprotéine. Le rôle de la P-glycoprotéine dans l'élimination du carvédilol a également été confirmé *in vivo* chez des volontaires sains.

Distribution

Le carvédilol est fortement lipophile, le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d’environ 95%. Le volume de distribution varie de 1,5 à 2 L/kg.

Biotransformation

Dans toutes les espèces animales étudiées comme chez l'homme, le carvédilol subit un métabolisme très important aboutissant à un grand nombre de métabolites, éliminés principalement par la bile.

La glucuroconjugaison constitue l'une des réactions principales. La déméthylation et l'hydroxylation du groupement phénolique produisent trois métabolites actifs inhibiteurs des récepteurs bêta. Comparés au carvédilol, les trois métabolites actifs possèdent une faible activité vasodilatatrice.

Leurs concentrations chez l'homme sont environ 10 fois plus faibles que celle de la substance mère.

Le métabolisme oxydatif du carvédilol est stéréosélectif et médié par différentes enzymes du CYP450, notamment CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 et CYP1A2.

Elimination

La demi-vie d'élimination médiane du carvédilol après une dose orale unique de 50 mg est de 6,35 heures (intervalle 4,05-14,58 heures), telle qu’évaluée chez 19 volontaires sains. L'élimination est principalement biliaire. Les fèces constituent la principale voie d'excrétion, une faible proportion étant également éliminée par le rein sous forme de métabolites divers. Après perfusion intraveineuse de 12,5 mg à des volontaires sains, la clairance plasmatique du carvédilol était de 589 ml/min. Après administration orale, la clairance corporelle totale du S-

carvédilol est environ deux fois supérieure à celle du R-carvédilol.

Linéarité/non-linéarité

Il existe une relation linéaire entre la dose administrée et la concentration sérique.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La cinétique de la liaison du carvédilol et de son énantiomère aux récepteurs adrénergiques est proportionnelle à la dose, avec une relation linéaire globalement lisse entre la réponse au traitement et la dose log-transformée et les occupations des récepteurs ?1-adrénergiques.

Comme pour les autres bêta-bloquants, il y a un décalage temporel entre l'exposition au médicament et l'action pharmacodynamique car l'effet maximal sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle est atteint après que la concentration plasmatique maximale soit atteinte, avec un Tmax de 1,13 h et la pression artérielle moyenne la plus basse observée après 4 heures après une dose orale unique de 20 mg chez des volontaires sains.

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique, pharmacodynamique et pharmacogénétique chez 36 femmes et 74 hommes volontaires sains, les différences métaboliques causées par des génotypes distincts du CYP2D6 ont entraîné des variations pharmacocinétiques significatives, mais ne semblent pas affecter la fréquence cardiaque, la tension artérielle et ne semblent pas être associées à une augmentation des effets indésirables. Ces observations peuvent probablement être attribuées à la compensation par les métabolites actifs et d'une relation concentration-effet globalement plate. Dans l'ensemble, les relations dose-effet et cinétique-dynamique du carvédilol sont déterminées par des interactions complexes entre la cinétique et la dynamique énantio-spécifiques, la liaison aux protéines et l'implication des métabolites actifs, comme indiqué précédemment dans cette rubrique.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Population pédiatrique

Une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur 41 enfants âgés de 0.1 à 19.3 ans souffrant d'insuffisance cardiaque congestive a montré que la pharmacocinétique du carvédilol dépend du poids et de l'âge des patients. La clairance, ajustée au poids corporel s'est avérée significativement plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes. En outre, une autre étude menée chez des patients pédiatriques atteints d'ICC a signalé un pic plasmatique et une demi-vie plasmatique plus courts que chez les adultes.

Cependant, les informations disponibles sur la pharmacocinétique du carvédilol chez les enfants et les adolescents sont limitées et restreintes aux patients pédiatriques atteints d'ICC. En outre, l'utilisation du carvédilol chez les patients pédiatriques est un problème de sécurité et n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

Les personnes âgées

La pharmacocinétique du carvédilol varie en fonction de l'âge du patient; les concentrations plasmatiques sont augmentées d'environ 50% au-dessus de 65 ans, par rapport au sujet plus jeune (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'hypertension et d'insuffisance rénale, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique-temps, la demi-vie d'élimination et la concentration plasmatique maximale ne changent pas de manière significative par rapport à des patients hypertendus ayant une fonction rénale normale au cours d'une phase de traitement de 9 jours par administration

orale de 12,5 mg (2 jours) suivie de 25 mg (7 jours), la clairance rénale médiane du médicament inchangée a diminué chez 12 patients présentant une insuffisance rénale avec un DFG ? 30 ml/min (1.28 mL/min pour 12.5 mg au jour 1; 1.14 mL/min pour 25 mg au jour 9) par rapport à 13 patients présentant une fonction rénale normale (4.28 mL/min pour 12.5 mg au jour 1; 4.25 mL/min pour 25 mg au jour 9). La médiane de l'aire sous la courbe du taux plasmatique en fonction du temps (AUC0-?) était plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale par rapport à ceux ayant une fonction rénale normale (245 ng.h/ml contre 165 ng.h/ml au jour 1 et 694 ng.h/ml contre 441 ng.h/ml au jour 9 de l'élimination). La demi-vie d'élimination et la concentration plasmatique maximale n'ont pas changé de façon marquée par rapport aux patients hypertendus ayant une fonction rénale normale pendant une phase de traitement de 9 jours.

Le carvédilol n'est pas éliminé pendant la dialyse car il ne traverse pas la membrane de dialyse, probablement en raison de sa forte affinité pour les protéines plasmatiques.

Insuffisance hépatique

La biodisponibilité du carvédilol est quatre fois plus importante, les concentrations plasmatiques maximales cinq fois plus élevées et l’exposition au carvédilol (aire sous la courbe) augmentée de 6,8 fois en cas de cirrhose hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance cardiaque

Dans une étude menée auprès de 24 patients japonais atteints d'insuffisance cardiaque, la clairance du R- et S-carvédilol était significativement plus faible que celle précédemment estimée chez des volontaires sains. Tandis que ces résultats suggèrent que la pharmacocinétique du R- et S-carvédilol est significativement modifiée par l'insuffisance cardiaque, un effet du polymorphisme du CYP2D6 ne peut être exclu (voir section 5.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Le foie a été identifié comme un organe cible dans les études de toxicologie réalisées avec le carvédilol chez le rat, la souris et le chien. Des hyperplasies du canal biliaire et de cellules hépatiques ont été observées à toutes les doses chez le rat. Des hépatomes bénins ont également été rapportés chez le rat dans l’étude à 18 mois et l’étude de cancérogenèse. Ils n’étaient pas statistiquement significatifs et ont également été observés chez les animaux témoins. Aucune évolution vers une néoplasie hépatocellulaire chez les rats ou les souris n’a été observée puisque les résultats des études de cancérogenèse étaient négatifs. Ces toxicités ont été observées pour des expositions plasmatiques chez l’animal supérieures à celles relevées à la dose thérapeutique humaine.

Altération de la fertilité

L’administration de carvédilol à des rats adultes femelles à des doses toxiques (? 200 mg/kg, 100 fois la dose maximale recommandée chez l’homme) a conduit à une altération de la fertilité (peu d’accouplements, moins de corps jaunes et moins d’implantations).

Tératogénicité

Les études conduites chez l’animal n’ont pas mis en évidence d’effet tératogène. Des doses supérieures à 60 mg/kg (plus de 30 fois la dose maximale recommandée chez l’homme) ont conduit à des retards de croissance et de développement de la descendance. Des cas d’embryotoxicité (augmentation de la mortalité après implantation) ont été rapportés; mais pas de malformation observée chez le rat et le lapin avec des doses respectivement de 200 mg/kg et 75 mg/kg (38 à 100 fois la dose maximale recommandée chez l’homme)

Mutagénicité

Le carvédilol ne s'est pas révélé être mutagène lors d'essais in vitro et in vivo conduits chez le mammifère et le non-mammifère.

Cancérogénicité

Des études de cancérogenèse conduites chez le rat et la souris, avec des doses allant respectivement, jusqu'à 75 mg/kg/jour et 200 mg/kg/jour (38 à 100 fois la dose maximale recommandée chez l'homme), n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 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

28 ou 30 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne peuvent pas être commercialisés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 377 234 1 1: 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 377 235 8 9: 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et aux spécialistes en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.