

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. Dénomination du médicament

CARIVALAN 12,5 mg/5 mg, comprimé pelliculé.

### 2. Compositions qualitative et quantitative en substances actives et en excipients

#### Substances actives :

Carvédilol .. .....12,500 mg  
Ivabradine (sous forme de chlorhydrate) .....5,000 mg

**Excipient à effet notable** : lactose monohydraté (équivalent à 74,778 mg de lactose)

### 3. Forme pharmaceutique et présentations

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, elliptique, (dimensions : 10,6 mm sur 5,3 mm), gravé avec « CI4 » sur une face et  sur l'autre face.

Boîtes de 28 et 56 comprimés.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indication thérapeutique

CARIVALAN est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (classes NYHA II à IV) avec dysfonction systolique en substitution chez les patients adultes en rythme sinusal et contrôlés par la prise concomitante et à la même posologie d'ivabradine et de carvédilol.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La dose recommandée de CARIVALAN est de un comprimé deux fois par jour, un le matin et un le soir.

CARIVALAN ne doit être administré que chez des patients déjà contrôlés par des doses fixes de chacun des monocomposants administrés simultanément quand le carvédilol et l'ivabradine sont prescrits à la dose optimale.

L'association fixe n'est pas adaptée à l'initiation d'un traitement.

Si une modification de la posologie est nécessaire, la titration doit être faite avec chacun des monocomposants (carvédilol et ivabradine), en s'assurant que la dose optimale de carvédilol et d'ivabradine est maintenue pour le patient. Avant d'adapter la posologie, il est recommandé de disposer de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, de réaliser un ECG ou un enregistrement sur 24heures de la fréquence cardiaque.

Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée sur chacun des monocomposants carvédilol et ivabradine, en s'assurant que le carvédilol et l'ivabradine sont maintenus à la dose optimale. Une fois la

réduction de dose effectuée, la fréquence cardiaque doit être surveillée (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent en dépit de la réduction de la dose.

Le traitement ne doit pas être arrêté brutalement (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

#### Insuffisants rénaux

Les données pharmacocinétiques et les études cliniques chez des patients présentant une altération de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale) suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'altération de la fonction rénale modérée à sévère (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »).

#### Insuffisants hépatiques

Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Une attention particulière doit être portée aux patients avec une insuffisance hépatique modérée (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »)

CARIVALAN est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Cf. « Contre-indications » et « Propriétés pharmacocinétiques »)

#### Sujets âgés

CARIVALAN peut être administré chez le sujet âgé avec précaution (Cf. « Propriétés pharmacocinétiques »).

#### Population pédiatrique

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

Aucune donnée n'est disponible pour CARIVALAN. La sécurité et l'efficacité du carvédilol, chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sur le carvédilol sont décrites dans les rubriques « Propriétés pharmacodynamiques » et « Propriétés pharmacocinétiques », mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite. Aucune donnée n'est disponible pour le traitement symptomatique de l'angine de poitrine chronique stable.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

CARIVALAN doit être administré deux fois par jour au cours des repas. (Cf. « Propriétés pharmacocinétiques »).

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à tout autre bêta-bloquant.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance cardiaque instable/décompensée ou aiguë.
- Angor instable.

- Angor de Prinzmetal.
- Bloc auriculo-ventriculaire du 2ème et du 3ème degrés.
- Maladie du sinus (« sick sinus syndrome », dont bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie sévère ou symptomatique (<50 bpm).
- Infarctus aigu du myocarde.
- Choc cardiogénique.
- Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker).
- Affection vasculaire périphérique sévère (ex : syndrome de Raynaud).
- Hypotension sévère (pression artérielle systolique <90 mmHg - Pression artérielle diastolique <50 mmHg).
- Pathologie pulmonaire chronique obstructive avec obstruction bronchique.
- Episodes antérieurs d'asthme ou de bronchospasme.
- Acidose métabolique.
- Phéochromocytome non traité.
- Association au vérapamil ou au diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP 3A4 ayant des effets bradycardisants (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).
- Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os*, josamycine, télichromycine), les inhibiteurs de protéases du VIH (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Propriétés pharmacocinétiques »).
- Association à la cimétidine (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).
- Association avec des antiarythmiques de classe I (à l'exception de la lidocaïne) (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).
- Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace (Cf. « Fertilité, grossesse et allaitement »).

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mesure de la fréquence cardiaque

Etant donné que la fréquence cardiaque peut considérablement fluctuer au cours du temps, des mesures répétées de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures doivent être considérés pour déterminer la fréquence cardiaque de repos chez les patients traités par ivabradine à fins de titration. Cette mise en garde s'applique aussi aux patients ayant une fréquence cardiaque basse, en particulier lorsque celle-ci descend en dessous de 50 battements par minute, ou après une diminution de posologie (Cf. « Posologie et mode d'administration »).

##### Arythmies cardiaques

L'ivabradine n'est pas efficace dans le traitement ou la prévention des arythmies cardiaques et est susceptible de perdre son efficacité en cas de survenue d'une tachyarythmie (ex : tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire). CARIVALAN n'est donc pas conseillé chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du noeud sinusal.

Le risque de fibrillation auriculaire est augmenté chez les patients traités par l'ivabradine (Cf. « Effets indésirables »). La fibrillation auriculaire a été plus fréquente chez les patients utilisant de façon concomitante de l'amiodarone ou un puissant anti-arythmique de classe I. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation

auriculaire (permanente ou paroxystique). Cette surveillance inclura éventuellement un ECG en cas de signes cliniques tels qu'exacerbation de l'angor, palpitations ou pouls irrégulier.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes de fibrillation auriculaire et être encouragés à contacter leur médecin traitant s'ils surviennent. En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice-risque relatif à la poursuite du traitement par CARIVALAN doit être attentivement reconsidéré.

Les patients insuffisants cardiaques chroniques ayant un trouble de la conduction intra-ventriculaire (bloc de branche gauche, bloc de branche droit) et une désynchronisation ventriculaire doivent être surveillés attentivement.

#### Utilisation chez les patients présentant une bradycardie

CARIVALAN ne doit pas être administré chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 50 battements par minute (bpm) avant le début du traitement (Cf. « contre-indications »).

Si pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose des monocomposants doit être diminuée afin de s'assurer que le patient est contrôlé par une dose optimale de carvedilol et d'ivabradine ou bien le traitement doit être interrompu (Cf. « Posologie et mode d'administration »).

#### Association avec les inhibiteurs calciques

L'utilisation concomitante de CARIVALAN avec des inhibiteurs calciques réduisant la fréquence cardiaque comme le vérapamil ou le diltiazem est contre-indiquée (Cf. « Contre-indications » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). L'association de l'ivabradine aux dérivés nitrés et aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine, tels que l'amlodipine n'a pas posé de problème de tolérance. L'association de l'ivabradine aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine n'a pas montré de bénéfice supplémentaire (Cf. « Propriétés pharmacodynamiques »).

#### Insuffisance cardiaque chronique

L'insuffisance cardiaque doit être stabilisée avant d'envisager le traitement avec CARIVALAN. CARIVALAN doit être utilisée avec précaution chez les insuffisants cardiaques de classe NYHA IV du fait du nombre limité de données avec l'ivabradine dans cette population.

CARIVALAN doit être utilisé avec précaution en association avec les glycosides de la digitale, du fait qu'ils peuvent comme le carvedilol ralentir la conduction auriculo-ventriculaire (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

#### Accident vasculaire cérébral (AVC)

En l'absence de données, l'utilisation de CARIVALAN est déconseillée dans les suites immédiates d'un AVC.

#### Fonction visuelle

L'ivabradine a une influence sur la fonction rétinienne. Il n'existe pas d'élément en faveur d'un effet toxique du traitement par ivabradine au long cours sur la rétine (Cf. « Propriétés pharmacodynamiques »).

L'arrêt du traitement doit être envisagé s'il survient une détérioration inattendue de la fonction visuelle. L'administration doit se faire prudemment chez les patients présentant une rétinopathie pigmentaire.

## **Précautions particulières d'emploi**

### Arrêt du traitement

La prise d'ivabradine peut être interrompue si cela s'avère nécessaire, cependant l'arrêt brutal d'un traitement avec un bêtabloquant doit être évité en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. L'arrêt du traitement par CARIVALAN doit être immédiatement suivi par la prise du carvédilol seul, afin d'assurer au patient un maintien de la dose optimale de carvédilol. La posologie du carvédilol seul doit être diminuée progressivement, par exemple en réduisant la dose quotidienne de moitié tous les trois jours. Si nécessaire, un traitement substitutif afin de prévenir l'aggravation de l'angor doit être initié en même temps. Si le patient présente des symptômes, la posologie devra être diminuée plus lentement.

### Fonction rénale en cas d'insuffisance cardiaque congestive

Une altération réversible de la fonction rénale a été observée sous traitement par le carvédilol dans l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients dont la pression artérielle est basse (pression artérielle systolique < 100 mmHg), avec une cardiopathie ischémique et une atteinte vasculaire diffuse, et /ou en cas d'insuffisance rénale sous-jacente.

Un suivi de la fonction rénale est recommandé chez les patients en insuffisance cardiaque chronique dans la pression artérielle systolique est <100 mmHg.

### Patients hypotendus

Chez les patients avec une hypotension légère ou modérée les données disponibles sont limitées. Par conséquent, l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. CARIVALAN est contre-indiqué chez les patients avec une hypotension sévère (pression artérielle systolique < 90 mmHg, pression artérielle diastolique < 50 mmHg) (Cf. « Contre-indications »).

### Fibrillation auriculaire – Arythmies cardiaques

Lors du rétablissement d'un rythme sinusal par une cardioversion pharmacologique, il n'a pas été mis en évidence de risque de bradycardie (excessive) chez les patients traités par l'ivabradine. Cependant, en raison du nombre limité de cas documentés, une cardioversion DC non urgente ne doit être envisagée que 24 heures après la dernière prise de CARIVALAN.

### Patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT

L'utilisation de CARIVALAN doit être évitée chez les patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place.

La diminution de la fréquence cardiaque induite par l'ivabradine peut exacerber l'allongement de l'intervalle QT, ce qui peut provoquer des arythmies sévères, en particulier des torsades de pointe.

### Patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur

Lorsque le traitement antihypertenseur est modifié chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique traités par ivabradine, la pression artérielle doit être surveillée à intervalles appropriés.

### Patients diabétiques

Le carvédilol peut masquer les signes et les manifestations d'une hypoglycémie aiguë. Une altération du contrôle glycémique peut survenir occasionnellement chez les patients diabétiques avec une insuffisance cardiaque en relation avec l'utilisation du carvédilol. Par conséquent, une surveillance attentive des patients diabétiques traités par CARIVALAN est nécessaire par des dosages glycémiques réguliers et au

besoin une adaptation des doses des médicaments anti-diabétiques (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

#### Maladie artérielle périphérique

Les bêtabloquants pouvant accélérer ou aggraver l'état des patients souffrant de troubles artériels périphériques, CARIVALAN doit donc être utilisé avec précaution. Il en est de même chez les patients avec un syndrome de Raynaud, dont les symptômes peuvent être exacerbés ou aggravés. CARIVALAN est contre indiqué en cas de maladie artérielle périphérique sévère. (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »)

#### Anesthésie et chirurgie lourde

Les bêtabloquants réduisent le risque de survenue d'arythmies en cours d'anesthésie mais le risque d'hypotension peut être majoré. La prudence est donc de mise avec l'usage de certains produits anesthésiques du fait de la synergie négative entre les effets inotropes du carvédilol et les produits anesthésiques (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

#### Thyrotoxicose/Hyperthyroïdie

Les bêtabloquants tels que le carvédilol peuvent masquer les symptômes d'une hyperthyroïdie et les symptômes de thyrotoxicose.

#### Lentilles de contact

Les patients porteurs de lentilles de contact et traités par CARIVALAN doivent être informés de la possible diminution de la sécrétion lacrymale due à la présence du carvédilol.

#### Hypersensibilité

CARIVALAN doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité ainsi que chez ceux en cours de désensibilisation car les bêtabloquants, tel que le carvédilol, peuvent à la fois augmenter la sensibilité vis-à-vis des allergènes et la sévérité des réactions d'hypersensibilité.

#### Risque de réaction anaphylactique

Sous bêtabloquants, les patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique sévères à divers allergènes peuvent être plus réactifs à des expositions répétées, qu'elles soient accidentelles, diagnostiques ou thérapeutiques. De tels patients peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'épinéphrine utilisés pour traiter une réaction allergique.

#### Réactions cutanées sévères (SCARs)

De très rares cas de réactions cutanées sévères tels que la nécrolyse épidermique toxique (TEN) et le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ont été rapportés pendant le traitement avec carvédilol Cf. « effets indésirables ». CARIVALAN doit être arrêté définitivement chez les patients qui présentent des réactions indésirables cutanées sévères pouvant être attribuées à CARIVALAN.

#### Psoriasis

Chez les patients ayant un psoriasis ou des antécédents familiaux de psoriasis avec un traitement par des bêtabloquants, CARIVALAN ne doit être prescrit qu'après évaluation attentive de la balance bénéfices/risques car les bêtabloquants peuvent aggraver les manifestations cutanées.

#### Phéochromocytome

Chez les patients présentant un phéochromocytome, un traitement par un agent alpha bloquant doit être débuté avant l'utilisation de toute bêtabloquant. Bien que le carvédilol ait à la fois une activité pharmacologique alpha et bêtabloquants, il n'y a pas de données disponibles concernant l'usage de

carvédilol dans ces conditions. Par conséquent, la prudence est de mise en cas d'administration de CARIVALAN chez les patients suspectés de phéochromocytome.

#### Thrombocytopénie

CARIVALAN n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents de thrombocytopénie (Cf. « effets indésirables »).

#### Précautions complémentaires

En l'absence de données cliniques suffisantes, le carvédilol ne doit pas être administré aux patients ayant une hypertension labile ou secondaire, une hypotension orthostatique, une myocardite aiguë, une sténose des valves cardiaques ou des voies d'éjection ventriculaires, avec un retentissement hémodynamique, une maladie artérielle périphérique évoluée ou chez les patients recevant de façon concomitante un antagoniste du récepteur alpha 1 ou un agoniste du récepteur alpha 2.

#### Excipients

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

CARIVALAN contient moins de 1 mmol (23mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### Sportifs

Cette spécialité contient le principe actif carvédilol pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

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

Aucune interaction entre le carvédilol et l'ivabradine n'a été observée dans l'étude d'interaction réalisée chez des volontaires sains. Une information sur les interactions avec d'autres produits connus pour interagir avec les monocomposants est fournie ci-dessous.

L'ivabradine est exclusivement métabolisée par le CYP3A4 et est un très faible inhibiteur de ce cytochrome.

Il a été démontré que l'ivabradine n'influence pas le métabolisme et les concentrations plasmatiques des autres substrats du CYP3A4 (qu'ils soient des inhibiteurs faibles, modérés ou puissants).

En revanche, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 risquent d'interagir avec l'ivabradine en influant sur son métabolisme et sa pharmacocinétique de façon cliniquement significative.

Les études d'interactions ont établi que les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques d'ivabradine, alors que les inducteurs les diminuent. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivabradine peut être associée à un risque de bradycardie excessive (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Le carvédilol est à la fois un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P. Par conséquent possible que la biodisponibilité des médicaments transportés par la glycoprotéine P pourrait être augmentée si le carvédilol est administré de façon concomitante. De plus la biodisponibilité du carvédilol peut être modifiée par les inducteurs ou les inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Les inhibiteurs et les inducteurs des iso-enzymes du CYP2D6 et du CYP2C9 peuvent altérer le métabolisme systémique et pré-systémique du carvédilol de façon stéréo-sélective ce qui peut réduire ou élever la concentration du R.carvédilol et du S.carvédilol (Cf. « Propriétés pharmacocinétiques »).

Quelques-unes de ces modalités d'interaction qui ont été observées chez les patients ou chez les sujets sains sont énumérées plus bas. Cependant cette liste n'est pas exhaustive.

**Associations contre-indiquées (Cf. « Contre-indications »)**

<b>Interaction connue avec le produit</b>	<b>Composé</b>	<b>Interaction avec d'autres médicaments</b>
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, télithromycine), les inhibiteurs de protéase du VIH (nelfinavir, ritonavir) et le néfazodone	Ivabradine : associations contre-indiquées	Interaction pharmacocinétique : l'usage concomitant de l'ivabradine avec des inhibiteurs puissants de CYP3A4 est contre-indiqué. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le kétoconazole (200 mg une fois par jour) et la josamycine (1 g deux fois par jour) augmentent l'exposition plasmatique à l'ivabradine de sept à huit fois (Cf. « Contre-indications »)
Inhibiteurs modérés de CYP3A4 (diltiazem, vérapamil)	L'ivabradine : association contre-indiquée	Interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique : des études spécifiques d'interactions chez des volontaires sains et chez des patients ont montré que l'association de l'ivabradine avec les médicaments diminuant la fréquence cardiaque, tels que le diltiazem ou le vérapamil, entraînent un accroissement de l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'Aire Sous la Courbe (ASC)) et une réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque de 5 bpm (Cf. « Contre-indications »).
	Carvédilol : association nécessitant des précautions d'emploi	Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : Des cas isolés de troubles de la conduction (entraînant rarement un effet hémodynamique) ont été observés avec l'administration concomitante de carvedilol et diltiazem ou de vérapamil.  Comme avec les autres bêtabloquants, l'administration concomitante par voie orale de carvedilol et des inhibiteurs des canaux calciques de type vérapamil ou diltiazem, doit conduire à surveiller l'ECG et la pression artérielle car l'administration concomitante de carvedilol avec ces substances peut majorer le risque de

		troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.
Cimétidine	Carvédilol : association contre-indiquée	L'association du carvedilol avec la cimétidine entraîne une augmentation de l'exposition au carvedilol, en réduisant son métabolisme hépatique. Un autre antisécrétoire gastrique doit être utilisé (Cf. « Contre-indications »).
Antiarythmiques de classe I : (cibenzoline, disopyramide, flécaïnide, hydroquinidine méxilétiline, propafenone, quinidine (sauf lidocaïne))	Carvédilol : association contre-indiquée	Effet inotrope négatif associé à un risque de décompensation cardiaque (synergie des effets) (Cf. « Contre-indications »).

**Associations déconseillées (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)**

<b>Interaction connue avec le produit</b>	<b>Composé</b>	<b>Interaction avec d'autres médicaments</b>
Médicaments allongeant l'intervalle QT Médicaments cardio-vasculaires allongeant l'intervalle QT (exemple : bepridil, sotalol, ibutilide, amiodarone). Médicaments non cardio-vasculaires allongeant l'intervalle QT (exemple : pimozide, ziprasidone, sertindole, mefloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, érythromycine par voie intraveineuse, halopéridol)	Ivabradine : association déconseillée	L'usage concomitant de médicaments cardio-vasculaires ou non cardio-vasculaires allongeant l'intervalle QT avec l'ivabradine doit être évité car l'allongement de l'intervalle QT peut être majoré par la diminution du rythme cardiaque. Si l'association paraît nécessaire une surveillance cardiaque étroite est requise (Cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
	Carvédilol : association avec l'amiodarone nécessitant des précautions d'emploi	Une étude in vitro menée sur des microsomes hépatiques humains a montré que l'amiodarone et la déséthylamiodarone inhibaient l'oxydation du R- et du S-carvédilol. La concentration minimale de R- et S-carvédilol a été augmentée de façon significative par un facteur de 2,2 chez les patients insuffisants cardiaques recevant de façon concomitante le carvedilol et l'amiodarone, par rapport aux patients recevant le carvedilol en monothérapie. L'effet sur le S-carvédilol a été attribué à la déséthylamiodarone, un métabolite de l'amiodarone, qui est un puissant inhibiteur du CYP2C9. Des cas isolés de troubles de la conduction (rarement accompagnés d'un effet

		<p>hémodynamique) ont été observés quand le carvedilol était administré avec l'amiodarone. L'administration concomitante de carvedilol et d'amiodarone par voie orale doit être surveillée attentivement (ECG et pression artérielle) car une bradycardie, un arrêt cardiaque et une fibrillation ventriculaire ont été rapportés peu de temps après l'initiation du traitement lors de l'utilisation concomitante de bêta bloquants (tels que le carvedilol) avec l'amiodarone.</p>
	<p>Carvédilol : association avec l'halopéridol et l'érythromycine par voie intraveineuse nécessitant des précautions d'emploi</p>	<p>Le risque de torsades de pointes est accru en raison de l'effet bradycardisant du bêta-bloquant.</p> <p>Une surveillance clinique et par électrocardiogramme est nécessaire</p>

Fingolimod	Carvédilol : association déconseillée	L'utilisation concomitante du fingolimod et du carvédilol peut entraîner une augmentation d'une bradycardie excessive, pouvant être fatale. Les bêta-bloquants sont particulièrement à risque car ils empêchent les mécanismes de compensation adrénérquique.  Surveillance clinique et ECG en continu au cours des 24 heures suivant la première dose.
Jus de pamplemousse	Ivabradine : association déconseillée	L'exposition à l'ivabradine double lors de la consommation de jus de pamplemousse. La prise de jus de pamplemousse doit donc être évitée.
	Carvédilol : association déconseillée	La consommation en une fois de 300 ml de jus de pamplemousse entraîne une augmentation par un facteur de 1,2 de l'ASC du carvédilol par rapport à de l'eau. Bien que la pertinence clinique ne soit pas établie, les patients doivent éviter de consommer du jus de pamplemousse de façon concomitante, au moins jusqu'à ce qu'une relation dose-réponse stable soit établie.
Alcool	Carvédilol : association déconseillée	La consommation d'alcool a des effets hypotenseurs aigus pouvant amplifier la réduction de la pression artérielle induite par le carvédilol. Le carvédilol étant soluble dans l'éthanol, la présence d'alcool pourrait affecter la vitesse et/ou le niveau d'absorption intestinale du carvédilol. De plus, le carvédilol est partiellement métabolisé par le CYP2E1, une enzyme connue pour être induite et inhibée par l'alcool.

#### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Interaction connue avec le produit	Composé	Interaction avec d'autres médicaments
Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (autre que le diltiazem et le vérapamil,) par exemple fluconazole	Ivabradine : association nécessitant des précautions d'emploi	L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec les autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ex : fluconazole) peut être envisagée à la

		posologie initiale de 2,5 mg deux fois par jour et si la fréquence cardiaque au repos est supérieure à 70 bpm, avec une surveillance de la fréquence cardiaque.
Enzymes inducteurs du cytochrome P 450	Ivabradine : association nécessitant des précautions d'emploi	Inducteurs du CYP3A4 : les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, barbituriques, phénytoïne, Hypericum perforatum (millepertuis)) peuvent diminuer l'exposition à l'ivabradine, et son efficacité. L'utilisation concomitante de médicaments inducteurs du CYP3A4 nécessite un ajustement de la posologie de l'ivabradine. Il a été démontré que l'association de 10 mg d'ivabradine deux fois par jour à du millepertuis réduit de moitié l'ASC de l'ivabradine. La prise de millepertuis doit donc être réduite pendant le traitement par l'ivabradine.
	Carvédilol : association avec la rifampicine nécessitant des précautions d'emploi	Dans une étude chez 12 volontaires sains recevant de la rifampicine avec du carvédilol, une réduction de la concentration plasmatique de carvédilol d'environ 70 % a été observée très probablement par induction de la P-glycoprotéine. Il en a résulté une diminution de l'absorption intestinale de carvédilol et un effet antihypertenseur.  Il convient de surveiller étroitement l'activité bêta-bloquante chez les patients recevant de façon concomitante le carvédilol et la rifampicine.
Fluoxétine et Paroxétine	Carvédilol : association nécessitant des précautions d'emploi	Dans une étude randomisée en cross-over chez 10 patients en insuffisance cardiaque, l'administration concomitante de carvédilol avec de la fluoxétine un inhibiteur puissant du CYP 2D6 a entraîné une inhibition stéréo sélective du métabolisme de carvédilol avec l'augmentation de 77 % de l'ASC moyenne de l'énantiomère R et une augmentation

		<p>non significative de 35 % de l'ASC de l'énantiomère S par rapport au groupe recevant le placebo. Cependant aucune différence dans la survenue d'effets indésirables, sur la pression artérielle ou sur le rythme cardiaque n'a été relevée entre les deux groupes de traitements.</p> <p>L'effet d'une prise unique de paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, sur la pharmacocinétique du carvedilol a été étudié chez 12 sujets sains après une administration unique par voie orale. Malgré une augmentation significative de l'exposition au R- et au S-carvédilol, aucun effet clinique n'a été observé chez ces sujets sains.</p>
<p>Digitaliques (digoxine, digitoxine)</p>	<p>Carvédilol : association nécessitant des précautions d'emploi</p>	<p>Certaines études ont montré une augmentation de l'exposition à la digoxine pouvant atteindre 20 % chez des sujets sains et des patients insuffisants cardiaques. Chez les patients, un effet significativement plus marqué a été observé chez les hommes par rapport aux femmes. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les taux de digoxine lors de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt de CARIVALAN (voir la rubrique 4.4). Le carvedilol n'a eu aucun effet sur la digoxine administrée par voie intraveineuse. La prise combinée de bêta-bloquants et de digoxine peut entraîner une prolongation additive du temps de conduction auriculo-ventriculaire (AV).</p>
<p>Ciclosporine et Tacrolimus</p>	<p>Carvédilol : association nécessitant des précautions d'emploi</p>	<p>Deux études conduites chez des patients ayant subi une transplantation rénale et cardiaque et recevant de la ciclosporine par voie orale ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques de ciclosporine à la suite de l'introduction d'un traitement par carvedilol. Carvédilol semble augmenter l'absorption de la ciclosporine administrée par voie orale en inhibant l'activité de la</p>

		<p>glycoprotéine P située dans l'intestin. Afin de maintenir des taux thérapeutiques, une réduction de la dose de ciclosporine est nécessaire chez environ 30 % des patients tandis que d'autres patients ne nécessitent pas d'ajustement de la dose. En moyenne la dose chez ces patients est réduite d'environ 20 %. En raison d'une très grande variabilité individuelle de la dose chez les patients il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine après le début du traitement par CARIVALAN afin que la dose de ciclosporine soit adaptée de façon adéquate. Aucune interaction entre le carvedilol et l'administration intraveineuse de ciclosporine n'est attendue.</p> <p>De plus, il a été démontré que le CYP3A4 est impliqué dans le métabolisme du carvedilol. Le tacrolimus étant un substrat de la glycoprotéine P et du CYP3A4, sa pharmacocinétique peut également être affectée par le carvedilol par le biais de ces mécanismes d'interaction.</p>
Insuline ou agents hypoglycémisants oraux	Carvedilol : association nécessitant des précautions d'emploi	Les médicaments ayant un effet bêtabloquant peuvent favoriser les effets hypoglycémisants de l'insuline et des antidiabétiques oraux. Les symptômes d'hypoglycémie (particulièrement tachycardie et palpitation) peuvent être masqués ou atténués. En conséquence les taux de glucose sanguin doivent être surveillés étroitement chez les patients recevant de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux

Dépléteurs des catécholamines	Carvédilol : association nécessitant des précautions d'emploi	Les patients prenant à la fois un bêtabloquant (tel que le carvedilol) et un médicament qui peut dépléter les catécholamines (par exemple réserpine, guanéthidine, méthyldopa, guanfacine et inhibiteurs de la monoamine oxydase (à l'exception des inhibiteurs de la monoamine oxydase B)) doivent être soigneusement suivis pour détecter une hypotension et/ou une bradycardie sévère.
Clonidine	Carvédilol : association nécessitant des précautions d'emploi	L'administration concomitante de clonidine avec des bêtabloquants (tels que carvedilol) peut majorer les effets sur la pression artérielle et sur le ralentissement de la fréquence cardiaque. Quand un traitement concomitant avec des bêtabloquants et de la clonidine doit être arrêté, le bêtabloquant doit être interrompu le premier. La clonidine peut être arrêtée plusieurs jours plus tard en diminuant progressivement la dose.
Dihydropyridine	Carvédilol : association nécessitant des précautions d'emploi	L'administration concomitante de dihydropyridines et de carvedilol doit être soigneusement surveillée car des épisodes d'insuffisance cardiaque et d'hypotension sévère ont été rapportés dans cette situation.
Produits anesthésiques	Carvédilol : association nécessitant des précautions d'emploi	Une surveillance attentive des signes vitaux est recommandée du fait des effets synergiques inotrope négatif et hypotenseur de carvedilol avec les produits anesthésiques.
Broncho dilatateurs bêta - agonistes	Carvédilol association nécessitant des précautions d'emploi	Les bêtabloquants non cardio-sélectifs antagonisent les effets bronchodilatateurs des agonistes des bêta-récepteurs. Ces patients doivent être étroitement surveillés.

Diurétiques hypokaliémants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse)	Ivabradine : association nécessitant des précautions d'emploi	L'hypokaliémie peut accroître le risque d'arythmie. L'ivabradine pouvant entraîner une bradycardie, l'association d'une hypokaliémie et d'une bradycardie est un facteur favorisant la survenue d'arythmies sévères, particulièrement chez les patients avec un syndrome du QT long qu'il soit congénital ou induit.
Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ; (galantamine, donépézil, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambémonium)	Carvédilol association nécessitant des précautions d'emploi	Risque de bradycardie excessive (effets bradycardisants additifs). Une surveillance clinique et biologique régulière est nécessaire, en particulier au début du traitement.

#### **Associations à prendre en compte (en raison du carvédilol)**

<b>Interaction connue avec le produit</b>	<b>Interaction avec d'autres médicaments</b>
Médicaments antihypertenseurs	Comme avec d'autres agents bêtabloquants, le carvédilol peut potentialiser les effets d'autres médicaments administrés concomitamment et ayant un effet anti hypertenseur (par exemple les antagonistes des récepteurs alpha1) ou responsables d'hypotension au titre de leurs effets secondaires (antidépresseurs tricycliques neuroleptiques).
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	L'administration concomitante d'AINS et de bêtabloquants peut entraîner une élévation de la pression artérielle et une moindre capacité à contrôler la pression artérielle. L'effet antihypertenseur du carvédilol est diminué du fait de la rétention hydro-sodée.
Estrogènes et corticostéroïdes	L'activité anti hypertensive du carvédilol peut être réduite du fait de la rétention hydro sodée chez les patients dont la pression artérielle est stabilisée et qui reçoivent un traitement additionnel par estrogènes ou corticostéroïdes.
Nitrates	Les nitrates majorent l'effet hypotenseur.
Sympathico-mimétiques avec un effet alpha et bêta-mimétique	Les sympathico-mimétiques avec un effet alpha et bêta-mimétique majorent le risque d'hypotension et de bradycardie excessive.
Ergotamine	Augmentation de la vaso-constriction.
Médicaments bloquant la jonction neuro-musculaire	Majoration du blocage neuro-musculaire.

Bêtabloquants administrés en collyres	L'usage concomitant de carvedilol et de collyres à base de bêtabloquants peut être responsable d'effets secondaires, avec les bêtabloquants présentant un risque particulier de bradycardie excessive.
Barbituriques	L'administration concomitante de carvedilol et de barbituriques peut entraîner une diminution de l'efficacité du carvedilol du fait d'une induction enzymatique.
Lidocaïne	Effet inotrope négatif associé à un risque de décompensation cardiaque.
Pilocarpine	Risque de bradycardie excessive (effets additifs).

Des études spécifiques d'interactions n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative entre l'ivabradine et les médicaments suivants : inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole), sildénafil, inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (simvastatine), inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine (amlodipine, lacidipine), digoxine et warfarine. De plus, aucun effet cliniquement significatif de l'ivabradine n'a été observé sur la pharmacocinétique de la simvastatine, de l'amlodipine, de la lacidipine, ni sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la digoxine et de la warfarine, et ni sur la pharmacodynamie de l'aspirine.

Dans des études pivots de phase III, les médicaments suivants ont été régulièrement associés à l'ivabradine sans manifestation de problèmes de sécurité d'emploi : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, bêtabloquants, diurétiques, anti-aldostérone, dérivés nitrés d'action courte et prolongée, inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, fibrates, inhibiteurs de la pompe à protons, antidiabétiques oraux, aspirine et autres médicaments antiplaquetaires.

### **Population pédiatrique**

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Femmes en âge de procréer**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace tout au long de leur traitement (Cf. « Contre-indications »).

### **Grossesse**

En raison des données existantes sur les monocomposants, l'utilisation de CARIVALAN est contre-indiquée durant la grossesse (Cf. « Contre-indications »).

Les données concernant l'usage du carvedilol chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études expérimentales conduites chez l'animal ont montré un effet tératogène (Cf. « Données de sécurité préclinique »).

Le risque potentiel de l'usage du carvedilol chez l'homme est inconnu. Les bêta bloquants réduisent la perfusion placentaire qui peut à son tour entraîner une mort fœtale intra-utérine et des accouchements de fœtus immatures et prématurés. De plus, des effets secondaires (en particulier une hypoglycémie et une bradycardie, une hypotension, une dépression respiratoire et une hypothermie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Le risque de complications cardio-pulmonaires est accru chez le nouveau-né pendant la période post-natale.

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de l'ivabradine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec l'ivabradine ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Ces études ont montré des effets embryotoxiques et tératogènes (Cf. « Données de sécurité préclinique »). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

### **Allaitement**

CARIVALAN est contre-indiqué durant l'allaitement (Cf. « Contre-indications »).

Des études chez l'animal montrent que le carvédilol ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez le rat. Il n'a pas été déterminé si le carvédilol est excrété dans le lait humain.

Des études chez l'animal montrent que l'ivabradine est excrétée dans le lait maternel. Les femmes devant être traitées par ivabradine doivent interrompre l'allaitement et choisir un autre moyen d'alimentation pour leur enfant.

### **Fertilité**

Aucune donnée n'est disponible concernant la fertilité avec l'utilisation de CARIVALAN.

Des études menées chez le rat femelle adulte avec le carvédilol ont montré une diminution de la fertilité. Des études menées chez les rats avec l'ivabradine n'ont pas montré d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles (Cf. « Données de sécurité préclinique »).

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

A partir des données existantes avec les mono-composants, l'usage de CARIVALAN peut affecter l'attitude à conduire ou à utiliser des machines.

En raison de la variabilité des réactions individuelles au carvédilol (tels que sensation vertigineuse, fatigue ou altération de la vigilance), l'aptitude à conduire ou à utiliser les machines peut être altérée. Ceci est particulièrement vrai au début du traitement, à l'augmentation de la dose, lors du passage à une nouvelle préparation ou lorsque le carvédilol est pris conjointement avec de l'alcool.

L'ivabradine n'a aucune influence ou a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une étude spécifique visant à évaluer l'influence potentielle de l'ivabradine sur l'aptitude à conduire a été réalisée chez des volontaires sains et aucune altération de l'aptitude à conduire n'a été mise en évidence. Cependant, des cas d'altération de l'aptitude à conduire en raison de symptômes visuels ont été signalés après la mise sur le marché.

L'ivabradine peut entraîner des phénomènes lumineux transitoires (consistant principalement en des phosphènes). La survenue éventuelle de ces phénomènes lumineux doit être prise en compte lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines dans des situations où des variations soudaines de l'intensité lumineuse sont susceptibles de se produire, en particulier lors de la conduite de nuit.

## **4.8. Effets indésirables**

### **Résumé du profil de sécurité**

La fréquence des effets indésirables du carvédilol n'est pas dose dépendante à l'exception des sensations vertigineuses, des perturbations visuelles et de la bradycardie.

Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine, sont des phénomènes lumineux (phosphènes) (14,5%) et une bradycardie (3,3%). Ils sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament.

**Tableau des effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des traitements par carvedilol et ivabradine pris séparément et sont classés suivant la classification MedDRA, selon les fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ); très rare ( $< 1/10000$ ); inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).

Classification MedDRA Système Organe Classe	Dénomination des effets indésirables	Fréquence	
		Carvédilol	Ivabradine
<b>Infections et infestations</b>	Bronchite	Fréquent	-
	Pneumonie	Fréquent	-
	Infections des voies aériennes supérieures	Fréquent	-
	Infections des voies urinaires	Fréquent	-
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Anémie	Fréquent	-
	Éosinophilie	-	Peu fréquent
	Thrombopénie	Rare	-
	Leucopénie	Très rare	-
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réaction allergique (hypersensibilité)	Très rare	-
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypercholestérolémie	Fréquent	-
	Contrôle anormal de la glycémie (hyperglycémie ou hypoglycémie) chez des patients diabétiques	Fréquent	-
	Diabète	Fréquent	-
	Hyperuricémie	-	Peu fréquent
<b>Affections psychiatriques</b>	Humeur dépressive, dépression	Fréquent	-
	Troubles du sommeil, cauchemars	Peu fréquent	-
	Confusion mentale	Peu fréquent	-
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée	Très fréquent	Fréquent
	Sensation vertigineuse	Très fréquent	Fréquent
	Syncope	Fréquent	Peu fréquent
	Présyncope	Fréquent	-
	Paresthésies	Peu fréquent	-
<b>Affections oculaires</b>	Phénomènes lumineux (Phosphènes)	-	Très fréquent
	Défauts visuels	Fréquent	Peu fréquent*

	Irritation des yeux	Fréquent	-
	Vision trouble	-	Fréquent
	Production lacrymale réduite	Fréquent	
	Diplopie	-	Peu fréquent*
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Vertige	-	Peu fréquent
<b>Affections cardiaques</b>	Insuffisance cardiaque	Très fréquent	-
	Bradycardie	Fréquent	Fréquent
	Hypervolémie (surcharge liquidienne)	Fréquent	-
	Bloc AV du premier degré (intervalle PQ prolongé à l'électrocardiogramme)	-	Fréquent
	Extrasystoles ventriculaires	-	Fréquent
	Fibrillation auriculaire	-	Fréquent
	Angine de poitrine	Peu fréquent	-
	Palpitations	-	Peu fréquent
	Extrasystoles supra-ventriculaires	-	Peu fréquent
	Bloc AV	Peu fréquent	-
	Bloc AV du second degré	-	Très rare
	Bloc AV du troisième degré	-	Très rare
	Maladie du sinus	-	Très rare
<b>Affections vasculaires</b>	Hypotension	Très fréquent	Peu fréquent* (possiblement lié à la bradycardie)
	Hypotension orthostatique	Fréquent	-
	Perturbations de la circulation périphérique (extrémités froides, maladie vasculaire périphérique, majoration d'une claudication intermittente et Syndrome de Raynaud)	Fréquent	-
	Hypertension	Fréquent	
	Pression artérielle mal contrôlée	-	Fréquent
	Dyspnée	Fréquent	Peu fréquent
	Œdème pulmonaire	Fréquent	

<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Asthme chez des patients prédisposés	Fréquent	-
	Congestion nasale, symptômes pseudo grippaux	Rare	-
	Sibilances	Rare	-
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées	Fréquent	Peu fréquent
	Diarrhée	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent	Peu fréquent*
	Vomissement	Fréquent	-
	Bouche sèche	Rare	-
	Dyspepsie	Fréquent	-
	Constipation	Peu fréquent	Peu fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Réactions cutanées (telles qu'exanthème allergique, dermatite, urticaire, prurit et transpiration augmentée)	Peu fréquent	-
	Réactions de type lichen plan, psoriasis ou éruption psoriasiforme (survenant plusieurs semaines à plusieurs années après le début du traitement). Des lésions préexistantes peuvent aussi s'aggraver	Peu fréquent	-
	Alopécie	Peu fréquent	-
	Angioedème	-	Peu fréquent*
	Rash	-	Peu fréquent*
	Érythème	-	Rare*
	Prurit	-	Rare*
	Urticaire	-	Rare*
Réactions cutanées sévères (telles que érythème polymorphe, syndrome de Steven- Johnson, nécrolyse épidermique toxique)	Très rare	-	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Extrémités douloureuses	Fréquent	-
	Goutte	Fréquent	-
	Spasmes musculaires	-	Peu fréquent
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Insuffisance rénale et fonction rénale anormale chez des patients avec une maladie vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente	Fréquent	-

	Troubles mictionnels	Fréquent	-
	Incontinence urinaire chez la femme	Très rare	-
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie, fatigue	Très fréquent	Peu fréquent* (pouvant être liée à une bradycardie)
	Douleur	Fréquent	-
	Œdème	Fréquent	-
	Malaise (possiblement en rapport avec la bradycardie)	-	Rare
<b>Investigations</b>	Gain pondéral	Fréquent	-
	Créatinine sanguine augmentée	-	Peu fréquent
	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	-	Peu fréquent
	ALT, AST et GGT (gamma-glutamyltranspeptidase) augmentées	Très rare	-
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Impuissance, dysérection	Peu fréquent	-

\*Évènement issu de notification spontanée : fréquence calculée à partir des données des études cliniques

### **Description de certains effets indésirables**

#### **Carvédilol**

Sensations vertigineuses, syncopes, céphalées et asthénie sont en général légers et surviennent le plus souvent en début de traitement.

Une insuffisance cardiaque est un événement fréquemment rapporté à la fois chez les patients traités par un placebo et chez les patients traités avec carvedilol (14,5 % et 15,4 % respectivement, chez les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée pendant le traitement par carvedilol chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec une pression artérielle basse, une affection cardiaque ischémique une maladie vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale basale.

Les bêtabloquants non sélectifs, en particulier, peuvent entraîner l'apparition d'un diabète manifeste sur un diabète latent l'aggravation d'un diabète et une perturbation du contrôle de la glycémie. L'équilibre glycémique peut aussi être légèrement perturbé pendant un traitement par le carvedilol mais cette éventualité n'est pas fréquente.

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

Le carvedilol peut causer des hallucinations.

Le carvédilol peut entraîner une incontinence urinaire chez la femme. Cette incontinence est résolutive à l'arrêt du traitement.

### **Ivabradine**

Des phénomènes lumineux (phosphènes) ont été rapportés par 14,5 % des patients, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes peuvent être décrits comme un halo, une décomposition de l'image (effets stroboscopiques ou kaléidoscopiques), des lumières vives colorées, ou une image multiple (persistance rétinienne). Les phosphènes apparaissent en général durant les deux premiers mois de traitement, après quoi, ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes sont généralement décrits comme étant d'intensité légère à modérée.

Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement (77,5 %) ou après le traitement. Moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes.

Une bradycardie a été rapportée par 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement. 0,5 % des patients ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm.

Au cours de l'étude SIGNIFY, une fibrillation auriculaire a été observée chez 5,3% des patients traités par ivabradine versus 3,8% des patients dans le groupe placebo. Dans une analyse regroupant les données issues de toutes les études de phases II et III menées en double aveugle, d'une durée d'au moins 3 mois et incluant plus de 40 000 patients, une incidence de 4,86% a été observée pour la survenue de la fibrillation auriculaire chez les patients traités par ivabradine comparativement à une incidence de 4,08% chez les sujets des groupes contrôle (HR 1,26, 95% CI [1,15-1,39]).

Dans l'étude SHIFT, un plus grand nombre de patients ont présenté des épisodes d'augmentation de la pression artérielle sous ivabradine (7,1 %) par rapport aux patients sous placebo (6,1 %). Ces épisodes sont survenus le plus souvent peu de temps après une modification du traitement de l'hypertension artérielle, étaient transitoires et n'ont pas affecté l'effet du traitement par ivabradine.

### **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.

### **4.9. Surdosage**

Aucune information concernant le surdosage chez l'homme n'est disponible pour CARIVALAN.

### **Symptômes**

#### **LIES AU CARVEDILOL**

En cas de surdosage peuvent survenir : une hypotension sévère, une bradycardie, une insuffisance cardiaque, un choc cardiogénique, un arrêt sinusal ou encore un arrêt cardiaque. Une détresse respiratoire, un bronchospasme, des vomissements, des troubles de la conscience et une épilepsie généralisée peuvent également être observés.

#### **LIES A L'IVABRADINE**

Un surdosage peut provoquer une bradycardie sévère et prolongée (Cf. « Effets indésirables »).

## **Conduite à tenir**

En plus des procédures générales, les paramètres vitaux doivent être surveillés et corrigés, par des soins intensifs, si nécessaire. L'absorption de carvédilol dans le tractus gastro-intestinal peut être réduite dans les 4 heures après ingestion grâce au lavage gastrique par charbon actif et par vomissements induits.

Les patients doivent être placés en position couchée sur le dos. Une injection intraveineuse d'atropine peut être administrée lorsqu'une bradycardie sévère apparaît. Cette bradycardie doit être traitée de façon symptomatique dans un centre spécialisé. Pour renforcer la fonction ventriculaire l'administration par voie intraveineuse de glucagon ou d'agents sympathicomimétiques (par exemple dobutamine, isoprénaline, orciprénaline, adrénaline selon le poids corporel et l'effet) est recommandée. Dans l'éventualité de la survenue d'une bradycardie avec une mauvaise tolérance hémodynamique, le traitement symptomatique incluant des bêta-stimulants par voie intraveineuse tels que l'isoprénaline peut être envisagée. Une hypotension sévère peut être traitée avec l'administration de solutés intraveineux.

Si un effet inotrope positif est nécessaire, des inhibiteurs de la phosphodiesterase tels que milrinone peuvent être envisagés.

En cas de bradycardie résistant aux traitements médicamenteux l'initiation d'un traitement par pacemaker peut être nécessaire. Si la vasodilatation périphérique domine dans le tableau d'intoxication, l'administration de norfénéfrine ou de noradrénaline est nécessaire avec une surveillance continue de la circulation

En cas de bronchospasme, des bêta-sympathomimétiques (en aérosols ou par voie intraveineuse) doivent être administrés ou de l'aminophylline administrée par voie intraveineuse lente ou par perfusion.

En cas de survenue de manifestations comitiales, l'injection intraveineuse lente de diazépam ou de clonazépam est recommandée.

Dans les cas de surdosage sévère avec des symptômes de choc, le traitement symptomatique doit être poursuivi pendant une période suffisamment longue car une prolongation de la demi-vie d'élimination et une redistribution de carvédilol à partir des compartiments profonds est attendue. En conséquence le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le patient se soit stabilisé. La durée du traitement dépend de la sévérité du surdosage.

Le Carvédilol n'est pas éliminé par dialyse car le produit actif ne peut pas être dialysé probablement en raison de son haut degré de fixation aux protéines plasmatiques.

## **5. Propriétés pharmacologiques**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Bêtabloquant, autre combinaison, code ATC : C07FX06.**

#### **Carvédilol**

#### **Mécanisme d'action**

Le carvédilol, un mélange racémique de deux énantiomères (R- et S-carvédilol), est un inhibiteur des récepteurs adrénergiques alpha et bêta ayant plusieurs actions. L'inhibition des récepteurs adrénergiques bêta est associée à l'énantiomère S et n'est pas sélective vis-à-vis des récepteurs adrénergiques bêta1 et bêta2, alors que les deux énantiomères ont les mêmes propriétés inhibitrices spécifiques au niveau des récepteurs adrénergiques alpha1. À des concentrations plus élevées, le carvédilol exerce également une activité inhibitrice faible à modérée sur les canaux calciques. Il n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque et (comme le propranolol) il possède des propriétés stabilisatrices de membrane.

#### **Effets pharmacodynamiques**

Le carvédilol réduit la résistance vasculaire périphérique en inhibant de façon sélective les récepteurs adrénergiques alpha1. Grâce à son action bêta-bloquante, le carvédilol inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui a pour effet de diminuer la libération de rénine et de limiter la rétention

hydrique. Il atténue l'augmentation de la pression artérielle induite par la phényléphrine, un agoniste des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ , mais pas celle induite par l'angiotensine II. L'activité de blocage des canaux calciques du carvedilol peut augmenter le flux sanguin dans des lits vasculaires spécifiques tels que la circulation cutanée.

Le carvedilol a des effets protecteurs sur les organes, qui sont probablement dus, au moins en partie, à des propriétés autres que son action de blocage des récepteurs adrénergiques. Il possède de puissantes propriétés antioxydantes associées aux deux énantiomères, piège les radicaux réactifs de l'oxygène et a des effets antiprolifératifs sur les cellules musculaires lisses vasculaires humaines.

Le carvedilol n'a pas d'effet indésirable sur le profil lipidique.

### **Efficacité et sécurité clinique**

Les études cliniques ont montré qu'une balance entre la vasodilatation et les effets bêtabloquants du carvedilol entraînent les effets hémodynamiques et métaboliques suivants :

- Le carvedilol abaisse la pression artérielle chez les patients hypertendus en bloquant les récepteurs bêta et en induisant une vasodilatation médiée par les récepteurs  $\alpha_1$ , sans augmentation de la résistance périphérique totale, comme observé avec les agents bêta-bloquants purs.
- La fréquence cardiaque est légèrement diminuée,
- La circulation rénale et la filtration glomérulaire ne sont pas altérées,
- Il a été démontré que le carvedilol maintient le débit systolique et réduit la résistance périphérique totale, sans compromettre les apports sanguins vers des organes et des lits vasculaires distincts, par exemple les reins, les muscles squelettiques, les avant-bras, les jambes, la peau, le cerveau ou l'artère carotide. L'incidence du refroidissement des extrémités et de la fatigue précoce au cours d'une activité physique est réduite.
- Plusieurs études en ouvert ont montré que le carvedilol est efficace chez les patients ayant une hypertension rénale, une insuffisance rénale chronique, sous hémodialyse ou ayant subi une transplantation rénale. Le carvedilol entraîne une réduction progressive de la pression artérielle les jours de dialyse et les jours sans dialyse, et les effets hypotenseurs sont comparables à ceux observés chez des patients dont la fonction rénale est normale.
- Chez les patients avec une affection cardiaque ischémique, le carvedilol a montré des propriétés anti ischémiques et anti angoreuses. Des études hémodynamiques aiguës ont démontré que le carvedilol réduit de façon significative la demande en oxygène du myocarde et la suractivité sympathique, et réduit à la fois la précharge (pression artérielle pulmonaire et pression capillaire pulmonaire occluse) et la postcharge (résistance périphérique totale) cardiaques, ce qui entraîne une amélioration des fonctions systolique et diastolique ventriculaires gauches, sans modification substantielle du débit cardiaque.
- Le carvedilol n'a pas d'effets indésirables sur les facteurs de risque métabolique de coronaropathie. Il n'altère pas le profil lipidique sérique normal et, chez les patients hypertendus présentant une dyslipidémie, des effets favorables sur les lipides sériques ont été signalés après un traitement oral de six mois.

### **Insuffisance cardiaque chronique**

- Le carvedilol réduit de façon significative la mortalité et les hospitalisations et améliore les symptômes et la fonction ventriculaire gauche chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique ischémique ou non ischémique. L'effet du carvedilol dépend de la dose.
- Le carvedilol réduit la morbidité et la mortalité chez les patients dialysés présentant une cardiomyopathie dilatée, ainsi que la mortalité toutes causes, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité due à l'insuffisance cardiaque ou la première hospitalisation chez les patients insuffisants cardiaques présentant une insuffisance rénale chronique légère à modérée non dépendante de la dialyse. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo ayant inclus un grand nombre de patients (> 4 000) présentant une insuffisance rénale chronique légère à modérée étaye la prise d'un

traitement par carvedilol chez les patients présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche avec ou sans insuffisance cardiaque symptomatique pour réduire les taux de mortalité toutes causes ainsi que les événements liés à l'insuffisance cardiaque.

- Dans une large étude multicentrique conduite en double aveugle et contrôlée versus placebo sur la mortalité (COPERNICUS), 2289 patients présentant une insuffisance cardiaque chronique stable sévère ischémique ou non ischémique, et recevant un traitement classique ont été randomisés sous carvedilol (1156 patients) ou sous placebo (1133 patients). Tous les patients avaient une dysfonction ventriculaire gauche et une fraction moyenne d'éjection inférieure à 20%. La mortalité toutes causes était réduite de 35% : 19,7% dans le groupe placebo versus 12,8 % dans le groupe carvedilol (Modèle de régression à risques proportionnels de Cox :  $p = 0,00013$ ). Le bénéfice de réduction du carvedilol sur la mortalité était retrouvé dans tous les sous-groupes étudiés. L'occurrence de la mort subite était réduite de 41% dans le groupe carvedilol (4,2% contre 7,8%). L'évaluation des critères secondaires combinés en termes de mortalité ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, pour cause cardiovasculaire, et pour toutes causes confondues étaient tous améliorés dans le groupe carvedilol par rapport au groupe placebo (respectivement 31%, 27% et 24% de réduction,  $p = 0,00004$ ). L'incidence des effets secondaires sévères dans l'étude étaient plus faible dans le groupe carvedilol (39% versus 45,4%). A l'initiation du traitement, l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque était identique dans les deux groupes. L'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque pendant l'étude était plus basse dans le groupe carvedilol (14,5% versus 21,1%).

#### Population pédiatrique

- La sécurité et l'efficacité du carvedilol chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies en raison du nombre et de la taille limités des études. Les études disponibles sont axées sur le traitement de l'insuffisance cardiaque pédiatrique, dont les caractéristiques et l'étiologie diffèrent de celles de la maladie chez l'adulte. En raison du faible nombre de participants par rapport aux études menées chez l'adulte et de l'absence générale de schéma posologique optimal pour les enfants et les adolescents, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour établir un profil de sécurité pédiatrique pour le carvedilol.

### **Ivabradine**

#### **Mécanisme d'action**

L'ivabradine agit en réduisant la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker If qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque.

Les effets cardiaques sont spécifiques du nœud sinusal, sans effet sur les temps de conduction intra-auriculaire, auriculo-ventriculaire ou intra-ventriculaire, sur la contractilité myocardique ou sur la repolarisation ventriculaire.

L'ivabradine peut également interagir avec le courant rétinien Ih qui s'apparente au courant cardiaque If. Celui-ci intervient dans la résolution temporelle du système visuel, par le raccourcissement de la réponse rétinienne à des stimuli lumineux intenses. Lors de circonstances déclenchantes (telles que des changements rapides de la luminosité), l'inhibition partielle du courant Ih par l'ivabradine est à l'origine des phénomènes lumineux que peuvent percevoir occasionnellement des patients.

Ces phénomènes lumineux (phosphènes) sont décrits comme une augmentation transitoire de la luminosité dans une zone limitée du champ visuel (Cf. « Effets indésirables »).

#### **Effets pharmacodynamiques**

La propriété pharmacodynamique principale de l'ivabradine chez l'homme consiste en une réduction spécifique et dose-dépendante de la fréquence cardiaque. L'analyse de la réduction de la fréquence cardiaque avec des doses allant jusqu'à 20 mg deux fois par jour indique une tendance à un effet plateau

qui est cohérent avec un risque réduit de bradycardie sévère inférieure à 40 bpm (Cf. « Effets indésirables »).

Aux posologies usuelles recommandées, la fréquence cardiaque diminue approximativement de 10 bpm au repos et à l'effort. Ceci entraîne une réduction du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde.

L'ivabradine ne modifie pas la conduction intracardiaque, la contractilité (pas d'effet inotrope négatif) et la repolarisation ventriculaire :

- dans des études cliniques d'électrophysiologie, l'ivabradine n'a pas modifié les temps de conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire, ni l'intervalle QT corrigé ;
- chez des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) entre 30 et 45 %), l'ivabradine n'a pas eu d'effet délétère sur la FEVG.

### **Efficacité et sécurité clinique**

L'efficacité et la sécurité de l'ivabradine dans l'insuffisance cardiaque chronique ont été démontrées dans l'étude SHIFT.

L'étude SHIFT est une importante étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, réalisée chez 6505 patients adultes insuffisants cardiaques chroniques stables (depuis au moins 4 semaines), de classe NYHA II à IV, ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée (FEVG  $\leq$  35%) et une fréquence cardiaque de repos supérieure ou égale à 70 bpm.

Les patients ont reçu un traitement standard comprenant des bêta-bloquants (89 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou des antagonistes de l'angiotensine II (ARAII) (91%), des diurétiques (83%) et des anti-aldostérone (60%). Dans le groupe ivabradine, 67% des patients ont été traités avec 7,5 mg deux fois par jour. La durée médiane de suivi a été de 22,9 mois. Le traitement par l'ivabradine a été associé à une réduction moyenne de la fréquence cardiaque de 15 bpm par rapport à une valeur moyenne de 80 bpm à l'inclusion. La réduction de la fréquence cardiaque dans le groupe ivabradine par rapport au groupe placebo a été de 10,8 bpm à 28 jours, 9,1 bpm à 12 mois et 8,3 bpm à 24 mois.

L'étude a mis en évidence une réduction cliniquement et statistiquement significative de 18 % du risque relatif de survenue du critère principal combiné associant la mortalité cardio-vasculaire et les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (HR : 0,82, IC : 95% [0,75 ; 0,90] ;  $p < 0.0001$ ) se manifestant dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement. La réduction du risque absolu était de 4,2%. Les résultats obtenus sur le critère principal sont principalement dus aux critères d'insuffisance cardiaque : hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (réduction de 4,7% du risque absolu) et décès par insuffisance cardiaque (réduction de 1,1% du risque absolu).

Effet du traitement sur le critère principal combiné, ses composantes et sur les critères secondaires.

	Ivabradine (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n(%)	Risque relatif [IC : 95%]	p-value
Critère principal combiné	793 (24.47)	937 (28.71)	0.82 [0.75; 0.90]	<0.0001
Composantes du critère combiné :				
• mortalité CV	449 (13.85)	491 (15.04)	0.91 [0.80; 1.03]	0.128
• hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque	514 (15.86)	672 (20.59)	0.74 [0.66; 0.83]	<0.0001

Autres critères secondaires :				
• mortalité toutes causes	503 (15.52)	552 (16.91)	0.90 [0.80; 1.02]	0.092
• décès par insuffisance cardiaque	113 (3.49)	151 (4.63)	0.74 [0.58;0.94]	0.014
• hospitalisation toutes causes	1231 (37.98)	1356 (41.54)	0.89 [0.82;0.96]	0.003
• hospitalisation pour raisons cardio-vasculaires	977 (30.15)	1122 (34.38)	0.85 [0.78; 0.92]	0.0002

La réduction du critère principal a été observée indépendamment du sexe, de la classe NYHA, de l'étiologie ischémique ou non de l'insuffisance cardiaque et des antécédents de diabète ou d'hypertension.

Une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification NYHA a été observée lors de la dernière évaluation, 887 (28%) patients du groupe ivabradine ont présenté une amélioration par rapport à 776 (24%) patients du groupe placebo ( $p=0.001$ ).

Dans le sous-groupe de patients ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 75 bpm ( $n=4150$ ), une réduction plus importante, de 24%, a été observée sur le critère principal combiné (HR : 0,76, IC 95% [0,68;0,85] ;  $p<0.0001$ ) et sur les autres critères secondaires, incluant la mortalité toute cause (HR: 0.83, IC 95% [0,72;0,96] ;  $p=0.0109$ ) et la mortalité cardio-vasculaire (HR : 0,83, IC 95% [0,71; 0,97] ;  $p=0,0166$ ). Dans ce sous-groupe de patients, le profil de sécurité de l'ivabradine est similaire à celui de l'ensemble de la population.

Un effet significatif a été observé sur le critère principal combiné pour l'ensemble des patients traités par bêta-bloquants (HR : 0,85, IC 95% [0,76 ; 0,94]). Dans le sous-groupe de patients ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 75 bpm, et traités à la dose cible recommandée de bêta-bloquants, il n'a pas été observé de bénéfice statistiquement significatif ni sur le critère principal combiné (HR : 0,97, IC 95% [0,74; 1,28]) ni sur les critères secondaires, comprenant les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (HR : 0.79, IC 95% [0,56 ;1,10]) ou les décès par insuffisance cardiaque (HR : 0,69, IC 95% [0,31; 1,53]).

Dans le sous-groupe de patients recevant au départ du carvedilol ( $n=2596$ ), une réduction significative du risque relatif a été observée sur le critère principal combiné dans le groupe ivabradine comparé au groupe placebo (HR: 0,80, IC 95 % [0,68-0,94]). Dans le sous-groupe de patients avec une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 75 bpm recevant au départ du carvedilol ( $n=1654$ ) une tendance constante a été observée (HR : 0,79, IC 95 % [0,65 - 0,95]).

Dans une étude randomisée, contrôlée versus placebo réalisée chez 97 patients, des données ont été collectées lors d'investigations ophtalmiques spécifiques afin de documenter la fonction des cônes et bâtonnets rétiens et des voies ophtalmiques ascendantes (notamment électrorétinogramme, champ visuel statique ou cinétique, tests de la vision en couleurs, mesure de l'acuité visuelle). Aucune toxicité rétinienne n'a été mise en évidence chez les patients traités par ivabradine depuis 3 ans pour un angor stable chronique.

### **Population pédiatrique**

#### **Ivabradine**

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo a été menée auprès de 116 patients (17 patients âgés de [6 à 12]mois, 36 âgés de [1 à 3]ans et 63 âgés de [3 à 18]ans) atteints d'insuffisance cardiaque chronique et d'une cardiomyopathie dilatée, et par ailleurs traités de façon optimale. Parmi eux, 74 patients ont reçu de l'ivabradine (ratio 2 :1).

La dose d'instauration était de 0,02 mg/kg deux fois par jour dans le groupe des [6-12[mois, de 0,05 mg/kg deux fois par jour dans le groupe des [1-3[ ans ainsi que pour les sujets du groupe des [3-18[ ans pesant moins de 40 kg, et de 2,5 mg deux fois par jour dans le groupe des [3-18[ ans pesant 40 kg ou plus. La dose était ajustée en fonction de la réponse thérapeutique avec des doses maximales de 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg et 15 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, l'ivabradine était administrée sous forme de formulation liquide orale ou de comprimé, deux fois par jour. L'absence de différence pharmacocinétique entre les deux formulations avait été montrée dans une étude randomisée, en cross-over, menée en ouvert auprès de 24 adultes volontaires sains.

La fréquence cardiaque a été réduite de 20 %, sans bradycardie, chez 69,9 % des patients du groupe ivabradine versus chez 12,2 % des patients du groupe placebo lors de la période de titration de 2 à 8 semaines (Odds Ratio : E = 17,24, IC 95 % [5,91 ; 50,30]).

Les doses moyennes d'ivabradine utilisées pour atteindre une réduction de la fréquence cardiaque de 20 % étaient respectivement de  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg deux fois par jour,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg deux fois par jour et  $4,1 \pm 2,2$  mg deux fois par jour dans les trois groupes d'âge [1-3[ans, [3-18[ans pesant moins de 40 kg et [3-18[ans pesant 40 kg ou plus.

La FEVG moyenne a augmenté de 31,8 % à 45,3 % à M012 dans le groupe ivabradine versus de 35,4 % à 42,3 % dans le groupe placebo. Il y a eu une amélioration des symptômes selon la classification NYHA chez 37,7 % des patients traités par ivabradine versus chez 25,0 % dans le groupe placebo. Ces améliorations n'étaient pas statistiquement significatives.

Après un an, le profil de sécurité était similaire à celui décrit chez les patients adultes insuffisants cardiaques.

Les effets de l'ivabradine à long terme sur la croissance, la puberté et le développement général ainsi que l'efficacité du traitement par ivabradine à long terme sur la réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les enfants n'ont pas été étudiées.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les taux d'absorption de l'ivabradine et du carvédilol dans CARIVALAN ne sont pas significativement différents, respectivement, du taux et du degré d'absorption de l'ivabradine et du carvédilol quand ils sont pris seuls en monothérapie.

### Carvédilol

#### Absorption

La biodisponibilité absolue du carvédilol administré oralement est approximativement de 25 %. La concentration plasmatique maximale est atteinte approximativement 1 heure après l'administration. Il y a

La prise alimentaire ne modifie pas la biodisponibilité bien qu'elle augmente le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale.

Le carvédilol est un racémique et l'énantiomère S semble être métabolisé plus rapidement que l'énantiomère R, sa biodisponibilité orale absolue étant de 15 % par rapport à 31 % pour l'énantiomère R. La concentration plasmatique maximale du R-carvédilol est environ 2 fois plus élevée que celle du S-carvédilol.

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

#### Distribution

Le carvédilol est hautement lipophile. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98 à 99 %. Le volume de distribution varie de 1,5 et 2l/kg, et augmente chez les patients présentant une cirrhose du foie.

### **Biotransformation**

Le carvédilol est en très grande partie métabolisé dans le foie par oxydation et conjugaison en une variété de métabolites qui sont excrétés principalement par voie biliaire. L'effet de premier passage après administration orale est d'environ 60 à 75 %. Le cycle entéro-hépatique de la substance mère a été démontré chez l'animal.

Une déméthylation et une hydroxylation du noyau phénol produisent trois métabolites actifs avec une activité bêtabloquante. Selon des études précliniques l'activité bêtabloquante du métabolite 4--hydroxyphénol est environ 13 fois supérieure à celle du carvédilol. Cependant les concentrations des métabolites chez l'homme sont environ 10 fois plus basses que celles du carvédilol. Par rapport au carvédilol, ces trois métabolites actifs présentent une faible activité vasodilatatrice. Chez l'homme, les concentrations de trois métabolites actifs sont environ 10 fois plus basses que celles du carvédilol. Deux des métabolites hydroxy-carbazole du carvédilol sont des antioxydants extrêmement puissants avec une activité 30 à 80 fois supérieure à celle du carvédilol.

Le métabolisme oxydatif du carvédilol est stéréo sélectif. L'énantiomère R est principalement métabolisé par le cytochrome CYP2D6 et le cytochrome CYP1A2, tandis que l'énantiomère S est principalement métabolisé par le cytochrome CYP2C9 et à un moindre degré par le cytochrome CYP2D6. D'autres isoenzymes du cytochrome CYP450 participants au métabolisme du carvédilol incluent le cytochrome CYP3A4, le cytochrome CYP2E1 et le cytochrome CYP2C19. La concentration plasmatique maximale du R-carvédilol est approximativement deux fois celle du S-carvédilol. L'énantiomère R est métabolisé principalement via une hydroxylation.

### **Polymorphisme génétique**

Les résultats d'études pharmacocinétiques cliniques menées chez l'Homme ont montré que le CYP2D6 joue un rôle majeur dans le métabolisme du R- et du S-carvédilol. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de R- et S-carvédilol sont augmentées chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

L'importance du génotype du CYP2D6 dans la pharmacocinétique du R- et du S-carvédilol a été confirmée dans des études de pharmacocinétique de population, alors que d'autres études n'ont pas confirmé cette observation. Il a été conclu que le polymorphisme génétique du CYP2D6 pourrait avoir une pertinence clinique limitée.

### **Élimination**

La demi-vie moyenne d'élimination du carvédilol est d'environ heures et demi après une administration orale. La clairance plasmatique est approximativement de 590 ml/min. L'élimination se fait principalement dans les selles via la voie biliaire. Une partie mineure est éliminée par le rein sous forme de métabolites.

### **Linéarité/non-linéarité**

Il existe une relation linéaire entre la dose et les concentrations plasmatiques.

### **Populations particulières**

#### **Personnes âgées**

La pharmacocinétique du carvédilol dépend de l'âge. Les concentrations plasmatiques de carvédilol sont environ 50 % plus élevées chez la personne âgée que chez le sujet jeune.

#### **Population pédiatrique**

La clairance ajustée en fonction du poids est nettement plus importante chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

### Insuffisance hépatique

Lors d'une étude menée chez des patients présentant une cirrhose du foie la biodisponibilité du carvedilol était quatre fois plus élevée, la concentration plasmatique maximale cinq fois plus élevée que chez des sujets sains.

### Insuffisance rénale

Le carvedilol étant principalement excrété dans les selles, une accumulation importante chez les patients insuffisants rénaux est peu probable. Chez les patients hypertendus et insuffisants rénaux, l'aire sous la courbe du taux plasmatique en fonction du temps, la demi-vie d'élimination et la concentration plasmatique maximale ne changent pas de façon significative. L'excrétion rénale du médicament sous forme inchangée diminue chez les patients insuffisants rénaux ; cependant, les modifications des paramètres pharmacocinétiques sont modestes.

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

### Insuffisance cardiaque

Dans une étude menée chez 24 patients japonais présentant une insuffisance cardiaque, la clairance du R- et du S-carvedilol était significativement plus faible que ce qui avait été estimé précédemment chez des volontaires sains. Ces résultats suggèrent que la pharmacocinétique du R- et du S-carvedilol est modifiée de façon significative par l'insuffisance cardiaque chez les patients japonais.

### **Ivabradine**

Dans les conditions physiologiques, l'ivabradine est rapidement libérée des comprimés et est très soluble dans l'eau (>10 mg/ml). L'ivabradine est l'énantiomère S et n'a pas montré de bioconversion in vivo. Le dérivé N-déméthylé de l'ivabradine a été identifié comme le principal métabolite actif chez l'homme.

### **Absorption et biodisponibilité**

L'absorption de l'ivabradine est rapide et presque complète après administration orale, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 heure environ à jeun. La biodisponibilité absolue des comprimés pelliculés est proche de 40%, en raison de l'effet de premier passage intestinal et hépatique.

Les aliments retardent l'absorption d'environ 1 heure et augmentent l'exposition plasmatique de 20 à 30 %. La prise de comprimés pendant les repas est recommandée afin de diminuer la variabilité intra-individuelle à l'exposition plasmatique (Cf. « Posologie et mode d'administration »).

### **Distribution**

La liaison de l'ivabradine aux protéines plasmatiques est d'environ 70 % et le volume de distribution à l'état d'équilibre est proche de 100 l. La concentration plasmatique maximale après administration chronique de la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour est de 22 ng/ml (CV = 29 %). A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique moyenne est de 10 ng/ml (CV = 38 %).

### **Biotransformation**

L'ivabradine est fortement métabolisée par l'intestin et par le foie, par un processus oxydatif impliquant uniquement le cytochrome P 450 3A4 (CYP3A4). Le métabolite actif principal est le dérivé N-déméthylé (S18982), ses taux plasmatiques sont environ 40 % de ceux de la molécule mère. Ce métabolite actif est également métabolisé par le CYP3A4. L'ivabradine n'a qu'une faible affinité pour le CYP3A4. Elle n'a pas d'effet cliniquement pertinent d'inhibition ou d'induction de ce cytochrome CYP3A4 et, par conséquent, n'est pas susceptible de modifier le métabolisme ou les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4. En revanche, les inhibiteurs et les inducteurs puissants du CYP3A4 sont susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de l'ivabradine de façon notable (Cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

### **Élimination**

L'ivabradine est éliminée avec une demi-vie plasmatique principale de 2 heures (70-75 % de l'ASC) et une demi-vie effective de 11 heures. La clairance totale est d'environ 400 ml/min et la clairance rénale d'environ 70 ml/min. L'élimination des métabolites se fait, à parts égales, dans les selles et dans les urines. Environ 4 % de la dose orale est éliminée de manière inchangée dans les urines.

### **Linéarité/non-linéarité**

La cinétique de l'ivabradine est linéaire pour des doses orales comprises entre 0,5 et 24 mg.

### **Populations particulières**

#### Sujets âgés

Aucune différence pharmacocinétique (ASC et C<sub>max</sub>) n'a été observée entre le sujet âgé (≥ 65 ans), ou très âgé (≥ 75 ans) et la population générale (Cf. « Posologie et mode d'administration »).

#### Insuffisance rénale

L'impact de l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 15 à 60 ml/min) sur la pharmacocinétique de l'ivabradine est minime, compte tenu de la faible contribution de la clairance rénale (environ 20 %) dans l'élimination totale de l'ivabradine et de son principal métabolite S18982 (Cf. « Posologie et mode d'administration »).

#### Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh jusqu'à 7), les taux d'ivabradine libre et de son principal métabolite actif sont supérieurs d'environ 20% aux taux des sujets ayant une fonction hépatique normale. Les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Cf. « Posologie et mode d'administration » et « Contre-indications »).

#### Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique de l'ivabradine en population pédiatrique, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique âgés de 6 mois à 18 ans est similaire au profil pharmacocinétique décrit pour les adultes lorsqu'un schéma posologique prenant en compte l'âge et le poids est suivi.

### **Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD)**

L'analyse de la relation PK/PD a montré qu'il existait une relation quasi-linéaire entre les concentrations plasmatiques d'ivabradine et de S18982 et la baisse de la fréquence cardiaque, pour des doses allant jusqu'à 15 à 20 mg deux fois par jour. A des posologies plus élevées, la baisse de la fréquence cardiaque n'est plus proportionnelle à celle de la concentration plasmatique d'ivabradine et tend vers un plateau. Une forte exposition à l'ivabradine, qui pourrait se produire en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, peut entraîner une réduction excessive de la fréquence cardiaque alors que ce risque est réduit avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (Cf. « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). La relation PK/PD de l'ivabradine en population pédiatrique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique âgés de 6 mois à 18 ans est similaire à celle décrite pour les adultes.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Aucune étude préclinique n'a été réalisée avec le CARIVALAN.

#### **Carvédilol**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Dans les études des fonctions de reproduction, des altérations de la fertilité et d'embryotoxicité (augmentation des pertes fœtales après implantation, diminution du poids fœtal et retard du

développement osseux) et une augmentation de la mortalité néonatale dans la première semaine du post-partum ont été observées à fortes doses.

### **Ivabradine**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité sur la reproduction ont montré l'absence d'effet sur la fertilité chez le rat quel que soit le sexe. Une incidence plus élevée de foetus atteints de malformations cardiaques a été observée chez le rat et un petit nombre de foetus chez le lapin ont présenté une ectrodactylie quand les femelles en gestation étaient traitées durant l'organogenèse avec une exposition proche des doses thérapeutiques.

Chez le chien traité par l'ivabradine (doses de 2, 7 ou 24 mg/kg/jour) durant un an, des modifications réversibles des fonctions rétinienne ont été observées mais n'ont provoqué aucun dommage sur les structures oculaires. Ces résultats sont cohérents avec l'effet pharmacologique de l'ivabradine sur le courant *I<sub>b</sub>* rétinien activé par l'hyperpolarisation, et qui présente beaucoup d'homologie avec le courant pacemaker cardiaque *I<sub>f</sub>*.

Les autres études au long cours à doses répétées et les études de carcinogenèse n'ont montré aucune modification cliniquement pertinente.

## **6. Données pharmaceutiques**

### **6.1. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.2. Durée de conservation**

2 ans

### **6.3. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.4. Nature du conditionnement primaire**

Plaquettes calendaires PVC/PVDC/Aluminium.

Boîte contenant 28 ou 56 comprimés pelliculés.

### **6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. Conditions de prescription et de délivrance**

Liste I

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie. Renouvellement non restreint.