

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Zym-CARVEDILOL

(Comprimés de carvedilol)

3,125, 6,25, 12,5 et 25 mg

Traitement de l'insuffisance cardiaque congestive

ZYMCAN PHARMACEUTICALS
INC.
6111 Ave Royalmount, Suite #100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de préparation:
20 novembre 2009

Numéro de contrôle : 134393

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Zym-CARVEDILOL
(Comprimés de carvedilol)

3,125, 6,25, 12,5 et 25 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Traitement de l'insuffisance cardiaque congestive

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le carvedilol est un médicament agissant sur l'appareil cardiovasculaire, qui sert au traitement de l'insuffisance cardiaque congestive; il associe effets bêtabloquants et vasodilatateurs dans un même mélange racémique. Ses propriétés bêtabloquantes non sélectives proviennent de son énantiomère S(-), alors que ses propriétés de blocage des récepteurs alpha 1 adrénergiques se retrouvent, à puissance égale, dans l'énantiomère R(+) et l'énantiomère S(-). Le carvedilol ne possède pas d'activité sympathicomimétique intrinsèque. Son action sur les bêtarécepteurs est 10 fois plus puissante que son action sur les alpha1-récepteurs.

À court terme, le carvedilol réduit la résistance vasculaire périphérique par vasodilatation, ce qui produit une chute de la pression artérielle générale après administration d'une dose, avant tout par antagonisme des alpha1-récepteurs. Son effet bêtabloquant prévient toute tachycardie réflexe, avec pour résultat final une fréquence cardiaque inchangée ou diminuée. Le carvedilol réduit la libération de rénine par son effet bêtabloquant.

Au cours de deux études ayant comparé les effets hémodynamiques à court terme du carvedilol aux valeurs de départ chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, on a constaté une réduction significative de la pression artérielle générale, de la pression de l'artère

pulmonaire, de la pression capillaire pulmonaire bloquée et de la fréquence cardiaque. Les effets initiaux sur le débit cardiaque, sur l'indice systolique et sur la résistance vasculaire générale étaient minimes et variables.

Au plan des effets hémodynamiques à long terme (12 à 14 semaines) le carvedilol réduisait significativement la pression artérielle générale, la pression dans l'artère pulmonaire, la pression dans l'oreillette droite, la résistance vasculaire générale et la fréquence cardiaque, lors que l'index systolique était augmenté.

Le mécanisme des effets bénéfiques du carvedilol dans l'insuffisance cardiaque congestive n'est pas établi.

Au cours d'un programme multicentrique réalisé aux États-Unis, 1 197 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique stable (classes II à IV de la NYHA), ont reçu une faible dose de carvedilol (3,125 ou 6,25 mg, 2 f.p.j.) durant 2 à 4 semaines, afin de déterminer la tolérabilité du produit. De ces patients, 1 094 ont été repartis aléatoirement, à double insu, à recevoir du carvedilol (n = 696) ou un placebo (n = 398), puis distribués par strates dans quatre études en fonction de leur tolérance de départ à l'exercice, avec pour objectif prédéfini d'évaluer la mortalité totale. La durée moyenne du traitement au carvedilol était de 6,5 mois dans ce programme. Les patients inscrits étaient atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique causée par une cardiomyopathie ischémique ou non, et leur fraction d'éjection était 35 %. Tous les patients recevaient un traitement classique, c'est-à-dire des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), avec ou sans digoxine.

L'analyse en intention de traiter a révélé une mortalité totale, dans ce programme, de 3,2 % dans le groupe carvedilol et de 7,8% dans le groupe témoin. On observait donc une réduction relative du risque de 65% (intervalle de confiance à 95%: 39-80 %, p = 0,001). Le traitement au carvedilol était associé à une réduction significative du risque relatif de mort par progression de l'insuffisance cardiaque (81 %, p = 0,001) et du risque relatif de mort subite (56%, p = 0,033). L'incidence des hospitalisations pour raisons cardiovasculaires était de 13

% dans le groupe carvédilol et de 21 % dans le groupe témoin, ce qui donne une réduction relative du risque de 36% (intervalle de confiance à 95%: 14%- 53%, p = 0,004).

On a observé une amélioration du bien-être des patients sous carvédilol dans le programme multicentrique des États-Unis, tel qu'indiqué par un changement dans la classification de la NYHA entre le départ et la fin des quatre études américaines de phase III contrôlées par placebo. La différence d'ensemble de distribution entre les groupes, répartie en fonction du protocole et de la classification de départ, était significative (p<0,001), et était confirmée par l'évaluation globale des patients et des médecins au cours des essais de phase III aux États-Unis: 78% des patients du groupe carvédilol jugeaient leur condition améliorée, par comparaison à 63% dans le groupe témoin (p allait de 0,001 à 0,032 dans les quatre études). Toutefois, la tolérance à l'exercice n'était pas améliorée.

Au cours d'une vaste étude multicentrique sur le carvédilol, réalisée en Australie et en Nouvelle-Zélande, 443 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique stable de classe I à III de la NYHA ont reçu une petite dose de carvédilol (3,125 mg ou 6,5 mg, 2 f.p.j.) durant 2-4 semaines afin de déterminer sa tolérabilité. De ces patients, 415 ont été affectés aléatoirement, à double insu, à recevoir du carvédilol (n = 207) ou un placebo (n = 208). La durée moyenne du traitement au carvédilol était de 16,1 mois dans cette étude. Les patients inscrits étaient atteints d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique causée par une cardiomyopathie ischémique et leur fraction d'éjection était ≤ 45 %. Tous les patients recevaient un traitement classique, c'est-à-dire des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), avec ou sans digoxine.

L'analyse en intention de traiter a révélé une mortalité totale, dans l'étude réalisée en Australie et en Nouvelle-Zélande, de 10,1 % dans le groupe carvédilol et de 13,9% dans le groupe témoin. On observait donc une réduction relative non significative du risque, de 29% (intervalle de confiance à 95 % : -24% à 59%, p = 0,231). L'incidence des hospitalisations pour raisons cardiovasculaires était de 31 % dans le groupe carvédilol et de 40% dans le groupe témoin, ce qui donne une réduction relative du risque de 28 % (intervalle de confiance à 95 % : 1 % - 48 %, p = 0,044). L'évaluation du bien-être des patients, tel qu'évalué soit par

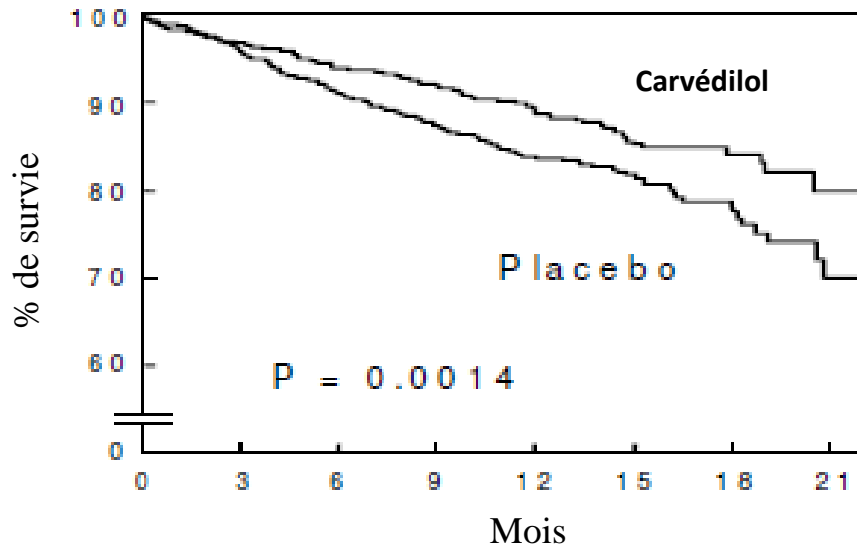
la classe de la NYHA ou par l'échelle *Specific Activity Scale*, de même que la tolérance à l'exercice, ne différaient pas entre le groupe carvédilol et le groupe témoin.

Au cours de l'étude COPENICUS, 2 289 patients atteints d'insuffisance cardiaque grave ont été affectés aléatoirement à recevoir un placebo ou du carvédilol jusqu'à 29 mois durant. Les patients présentaient des symptômes au repos ou à l'activité minime, et leur fraction d'éjection ventriculaire était <25% (moyenne de 20%), malgré un traitement comportant des diurétiques (99 %), un IECA (89 %) et de la digitale (66% à travers le monde, 85% au Canada) depuis plus de 2 mois. Les patients dont l'insuffisance cardiaque ne résultait pas de dysfonction ventriculaire gauche étaient exclus de l'étude, de même que les patients suivants: patients ayant subi une greffe cardiaque ou une cardioplastie, angine instable, infarctus du myocarde, arythmies causant une instabilité cardiaque ou traitement depuis moins d'un mois par un antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques (sauf pour prostatisme), un inhibiteur calcique ou un antiarythmique de classe I. L'étude était suivie par un comité de surveillance de la sécurité des données, qui a décrété un arrêt précoce de l'étude après qu'un bilan à mi-parcours à 10,4 mois ait observé une réduction de la mortalité totale (paramètre principal), de 19,7% par année-patient sous placebo à 12,8% par année-patient sous carvédilol (réduction relative du risque de 35 %; risque relatif 0,65, IC 95 % 0,52-0,81; p = 0,0014 ajuste pour la mi-parcours). Les résultats se résument comme suit :

Tableau 1. Résultats du COPENICUS

Paramètre	Placebo N = 1133	Carvédilol N = 1156	Risque relatif {IC 95%}	% Reduction	Valeur nominale de p
Mortalité	190	130	0,65 (0,52-0,81)	35	0,00013
Mortalité + toute hospitalisation	507	425	0,76 (0,67-0,87)	24	0,00004
Mortalité + hospitalisation cv	395	314	0,73 (0,63-0,84)	27	0,00002
Mortalité + hospitalisation pour insuffisance cardiaque	357	271	0,69 (0,59-0,81)	31	0,00004

Figure 1: Analyse de survie pour le COPERNICUS (intention de traiter)



Pharmacocinétique

Le carvedilol est rapidement absorbé après administration orale, son pic plasmatique étant atteint en une heure chez les sujets à jeun. Malgré une bonne absorption, sa biodisponibilité absolue n'est que de 25% à 35% par suite d'un effet de premier passage hépatique important.

La concentration plasmatique atteinte est proportionnelle à la dose orale administrée. Lorsque le carvedilol est administré avec de la nourriture, sa vitesse d'absorption est ralentie, comme l'illustre l'allongement du délai d'apparition du pic plasmatique (2,3 heures environ après la dose), mais sa biodisponibilité n'est pas affectée significativement.

Le carvedilol se lie fortement aux protéines plasmatiques (à plus de 98 %), et surtout à l'albumine. La liaison aux protéines est indépendante de la concentration dans la zone thérapeutique. Le carvedilol, composé basique lipophile, présente un volume de distribution à

l'équilibre de 115 litres environ.

Après administration orale, la demi-vie terminale d'élimination apparente du carvedilol va de 7 à 10 heures. La clairance plasmatique va de 500 à 700 ml/min. Le carvedilol subit une importante biotransformation, moins de 2 % de la dose étant excrétée inchangée dans l'urine. Le carvedilol est métabolisé principalement par glucuronidation et oxydation de son noyau aromatique, par les cytochromes P450 (principalement par les isozymes 2D6 et 2C9). Les métabolites du carvedilol sont excrétés surtout dans les selles via la bile. L'élimination est surtout biliaire. La principale voie d'excrétion est constituée par les selles. Une petite quantité est éliminée par le rein sous forme de métabolites divers.

L'effet de premier passage hépatique sur le carvedilol est stéréosélectif : la concentration plasmatique de l'énantiomère R(+) est deux ou trois fois plus élevée que celle de l'énantiomère S(-) après administration orale chez des sujets sains. La demi-vie d'élimination terminale apparente de l'énantiomère R(+) va de 5 à 9 heures, tandis que celle de l'énantiomère S(-) va de 7 à 11 heures.

La pharmacocinétique du carvedilol est affectée par un polymorphisme génétique. Les personnes déficientes en cytochrome P450 2D6 (qui métabolisent mal la débrisoquine) présentent des concentrations plasmatiques 2 ou 3 fois plus élevées de l'énantiomère R(+) que les autres. Au contraire, la concentration plasmatique de l'énantiomère S(-) n'est augmentée que de 20% à 25% chez les personnes déficientes en CYP2D6, ce qui montre que le métabolisme de cet énantiomère est moins affecté par le CYP2D6 que celui de l'énantiomère R(+). La pharmacocinétique des énantiomères du carvedilol ne semble pas être modifiée chez les personnes déficientes en CYP2C19 (qui métabolisent mal la 5-méphénitoïne).

Il existe au moins 5 métabolites pharmacologiquement actifs du carvedilol : les dérivés desméthylé, 4'-hydroxyphénylé, 5'-hydroxyphénylé, 1-hydroxycarbazolylé et 8-hydroxycarbazolylé. Chacun de ces métabolites est doté de deux énantiomères. La capacité relative de chaque métabolite de bloquer les récepteurs alpha et bêta est variable. La

concentration plasmatique de ces métabolites est de 10 à 50 fois plus faible que celle de la molécule mère. Par conséquent, même dans le cas des métabolites dont l'activité est égale ou supérieure à celle du carvédilol lui-même, leur concentration est si faible que leurs effets demeurent inférieurs ou au plus égaux à ceux de la molécule mère.

Dans la cirrhose, la biodisponibilité absolue du carvédilol est 4 fois plus élevée que lorsque le foie est normal. Les médianes de la C_{\max} et de la SSC du carvédilol sont 4 à 7 fois plus élevées chez les patients atteints de maladies du foie après administration orale (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Bien que le carvédilol soit métabolisé principalement par le foie, on a rapporté une augmentation de la concentration plasmatique de carvédilol chez des patients présentant une atteinte rénale. À partir des données de SSC, on a observé une concentration plasmatique plus élevée de 40 % à 50 % environ chez des patients hypertendus avec atteinte rénale modérée à grave, par comparaison avec un groupe témoin de patients hypertendus à la fonction rénale normale. Toutefois, l'étendue des valeurs de SSC était similaire dans les deux groupes. La C_{\max} était moins affectée : elle était de 12 % à 26 % plus élevée chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale.

La pharmacocinétique du carvédilol n'est pas affectée par l'hémodialyse.

La concentration plasmatique à l'équilibre des énantiomères du carvédilol augmente proportionnellement dans l'intervalle de doses de 6,25 à 50 mg 2 f.p.j. chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Comparés aux sujets sains, les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe IV présentent une élévation de la SSC moyenne et de la C_{\max} des énantiomères du carvédilol de 50% à 100 %. La demi-vie d'élimination terminale apparente du carvédilol est similaire à celle observée chez les sujets sains.

La SSC des personnes âgées (65-75 ans) est en moyenne de 38% plus élevée que celle des sujets jeunes (18-43 ans). De plus, chez les sujets âgés, la SSC de l'énantiomère S(-) est de 50% supérieure, et celle de l'énantiomère R(+), de 23% supérieure à celle des sujets jeunes.

La C_{max} des énantiomères du carvedilol est moins affectée : elle diminue de 8 % à 17 % environ, chez les personnes âgées, et la valeur de T_{max} ne semble pas être touchée. Bien que la demi-vie d'élimination terminale du carvedilol ne semble pas varier avec l'âge, la chute initiale de concentration plasmatique semblait plus lente chez les personnes âgées que chez les jeunes, ce qui suggère une diminution progressive de la clairance générale du carvedilol avec l'âge (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Une étude comparative de biodisponibilité sur les comprimés de carvedilol à 12,5 mg a été réalisée. Les données de pharmacocinétique et de biodisponibilité ont été mesurées auprès de 30 volontaires à l'état de jeûne. Les résultats sont résumés dans les tableaux suivants :

TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

[Administration orale unique de 12,5 mg (1 comprimé) à l'état de jeûne]

Comprimés Zym-CARVEDILOL à 12.5 mg (Zymcan Pharmaceuticals Inc., Québec, Canada,
Lot# P-0420)

versus

Comprimés COREG[®] à 12.5 mg (SmithKline Beecham, Ontario, Canada, Lot# F404 9V41)

Données mesurées

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)		Rapport des moyennes géométriques
	Test A	Référence B	
ASC_T (ng.h/mL)	133,39 156,32 (73,29)	125,88 151,91 (78,49)	106
ASC_{∞} (ng.h/mL)	140,83 164,03 (70,72)	134,80 160,47 (75,53)	104
C_{max} (ng/mL)	38,72 42,66 (47,41)	38,61 45,11 (54,11)	100
T_{max} (h)	1,03 (97,72)	0,81 (45,62)	---
$T_{1/2el}$ (h)	6,91 (62,90)	6,85 (52,48)	---

Pour T_{max} et $T_{1/2el}$, la moyenne arithmétique seulement est présentée.

ANALYSE STATISTIQUE

PARAMÈTRE	PUISSANCE CORRIGÉE		DONNÉES MESURÉES	
	Rapport (%)*	90% IC	Rapport (%)*	90% IC
ASC_T (T/R)**	106	97 à 115	106	97 à 116
ASC_{∞} (T/R)	104	96 à 113	104	96 à 114
C_{max} (T/R)	100	86 à 117	100	86 à 117

* Basé sur la moyenne géométrique

** Test A/Référence B

TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

[Administration orale unique de 12,5 mg (1 comprimé) à l'état de jeûne]

Comprimés Zym-CARVEDILOL à 12.5 mg (Zymcan Pharmaceuticals Inc., Québec, Canada,

Lot# P-0420)

versus

Comprimés COREG[®] à 12.5 mg (SmithKline Beecham, Ontario, Canada, Lot# F404 9V41)

Données corrigées quant à la puissance

Paramètre	Moyenne géométrique		Rapport
	Moyenne arithmétique (CV%)		
	Test A	Référence B	
ASC_T (ng.h/mL)	135,58 158,88 (73,29)	128,35 154,89 (78,49)	106
ASC_{∞} (ng.h/mL)	143,15 166,72 (70,72)	137,45 163,62 (75,53)	104
C_{max} (ng/mL)	39,36 43,36 (47,41)	39,37 46,00 (54,11)	100
T_{max} (h)	1,03 (97,72)	0,81 (45,62)	---
$T_{1/2el}$ (h)	6,91(62,90)	6,85 (52,48)	---

Pour T_{max} et $T_{1/2el}$, la moyenne arithmétique seulement est présentée.

ANALYSES STATISTIQUES

PARAMÈTRE	PUISSANCE CORRIGÉE		DONNÉES MESURÉES	
	Rapport (%)*	90% IC	Rapport (%)*	90% IC
ASC _T (T/R)**	106	97 à 115	106	97 à 116
ASC _∞ (T/R)	104	96 à 113	104	96 à 114
C _{max} (T/R)	100	86 à 117	100	86 à 117

* Basé sur la moyenne géométrique

** Test A/Référence B

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Zym-CARVEDILOL (carvédilol) est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de légère à grave, d'origine ischémique ou non, afin d'augmenter la survie et également de réduire le risque combiné de mortalité de toute cause et d'hospitalisation pour raisons cardiovasculaires ou non.

En général, Zym-CARVEDILOL est utilisé en association avec des diurétiques et un IECA, avec ou sans digitale.

Zym-CARVEDILOL devrait être prescrit par un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Les bêtabloquants peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque. Le carvédilol ayant des propriétés bêtabloquantes, il faut user de prudence en débutant le traitement et en augmentant la posologie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, puisqu'on a observé des cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque à cette étape du traitement. Afin de minimiser le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, il est impératif de respecter la posologie recommandée pour Zym-CARVEDILOL chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

Le carvédilol est contre-indiqué en cas de:

- insuffisance cardiaque décompensée nécessitant un traitement inotrope intraveineux par sympathicomimétiques
- asthme ou bronchospasme (voir PRÉCAUTIONS)
- bloc cardiaque du 2^e ou du 3^e degré; maladie du sinus (sauf en présence de stimulateur cardiaque permanent)
- choc cardiogénique
- hypotension grave (voir MISES EN GARDE)
- bradycardie grave (voir MISES EN GARDE)
- maladie valvulaire obstructive primaire
- insuffisance hépatique cliniquement manifeste (jaunisse, ascite, angiomes stellaires, varices œsophagiennes, etc.)
- atteinte des fonctions mentales (p. ex. : maladie d'Alzheimer grave, alcoolisme, consommation de drogues) à moins de supervision étroite par un aidant approprié
- hypersensibilité au carvédilol ou à tout ingrédient des comprimés de carvédilol

MISES EN GARDE

Hypotension

L'hypotension et l'hypotension posturale se produisent à fréquence plus élevée chez les patients en insuffisance cardiaque congestive recevant du carvédilol que chez les patients recevant un placebo (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Le risque est plus élevé au début du traitement et au cours des 30 premiers jours, ce qui correspond à la phase d'augmentation de la dose. Il est donc impératif de suivre les recommandations quant à la posologie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Bradycardie sinusale

Une bradycardie sinusale grave peut se produire sous carvédilol. En pareil cas, il faut mettre fin au traitement.

Au cours des essais cliniques, les patients dont le pouls au repos était inférieur à 68 battements/minute avant de recevoir le carvédilol n'ont pas été étudiés.

Lésion hépatique

De rares cas de lésion hépatocellulaire, confirmées par réintroduction du médicament, se sont produits sous carvédilol.

Lors de traitement à court ou à long terme, les lésions hépatiques étaient réversibles et ne causaient qu'une symptomatologie clinique minime. Aucun décès lié à des lésions hépatiques n'a été rapporté sous carvédilol.

Au premier signe/symptôme de dysfonction hépatique (p. ex. : prurit, urine foncée, anorexie persistante, jaunisse, douleur au quadrant supérieur droit ou symptômes grippaux inexplicables), il faut effectuer des examens de laboratoire. Si les résultats d'examens du patient démontrent lésion hépatique ou jaunisse, il faut mettre fin définitivement au traitement au carvédilol.

Arrêt brutal du traitement

L'arrêt brutal du traitement, chez les insuffisants cardiaques sous carvédilol à long terme, peut causer une détérioration de leur état. Il faut donc interrompre le traitement de façon graduelle si possible.

Les patients souffrant de maladie cardiaque ischémique doivent être avisés de ne pas interrompre brusquement un traitement aux bêtabloquants. On a rapporté des exacerbations

graves d'angine, ainsi que des cas d'infarctus du myocarde et d'arythmies ventriculaires chez des patients angineux, après arrêt brutal de bêtabloquants.

Les deux dernières complications mentionnées peuvent être précédées ou non d'exacerbation d'angine. Par conséquent, lors d'interruption du carvédilol chez des patients angineux, la posologie devrait être diminuée progressivement sur une période d'environ 2 semaines, le patient étant suivi de près. Il faut conserver la même fréquence d'administration. En cas d'urgence, il faut cesser le carvédilol par paliers, sous surveillance étroite. En cas d'aggravation de l'angine ou d'insuffisance cardiaque aigue, on recommande de réintroduire le médicament rapidement, au moins temporairement.

Syndrome oculomuocutané

On a rapporté diverses éruptions cutanées et de la sécheresse des conjonctives sous bêtabloquants. Un syndrome grave (le syndrome oculomuocutané), dont les symptômes comprennent conjunctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sérosité sclérosante, s'est produit sous traitement au long cours avec un bêtabloquant (le practolol). Ce syndrome n'a été rapporté ni sous carvédilol ni sous aucun autre médicament de la même classe. Néanmoins, les médecins doivent être conscients de l'apparition possible de telles réactions et doivent mettre fin au traitement si elles se produisent.

Fixation à l'uvée

Des études chez l'animal ont montré que le carvédilol se fixe à la mélanine de l'uvée. La portée de cette constatation chez l'humain est inconnue mais on recommande un examen ophtalmologique périodique chez les patients sous le carvédilol.

Hyperthyroïdie

On ignore les effets nocifs possibles d'un traitement au long cours au carvédilol dans les cas de thyrotoxicose. De façon générale, les bêtabloquants peuvent masquer les signes cliniques

de l'hyperthyroïdie persistante et de ses complications, et donner une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, un arrêt brutal du carvedilol pourrait être suivi d'exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, et notamment de crise thyrotoxisque.

Phéochromocytome

Les effets du carvedilol n'ont pas été étudiés chez les patients atteints de phéochromocytome. Sachant que quelques cas d'augmentation paradoxale de la pression artérielle ont été rapportés sous bêtabloquants, chez de tels patients, les médecins doivent user de prudence en administrant du carvedilol aux patients atteints de phéochromocytome.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance cardiaque

Il peut se produire une aggravation de l'insuffisance cardiaque au début du traitement ou lors de l'augmentation de la dose de carvedilol. La stimulation sympathique est une composante vitale du maintien de la circulation sanguine dans l'insuffisance cardiaque. L'inhibition de cette stimulation par un bêtabloquant peut réduire encore plus la contractilité myocardique.

L'insuffisance cardiaque devrait être maîtrisée depuis au moins 4 semaines avant d'instaurer un traitement au carvedilol. Dans les essais cliniques, les patients devaient être sous dose stable de diurétiques et d'IECA (si tolérés) avant de débuter le traitement au carvedilol. Malgré ces mesures visant à s'assurer de la stabilité de l'état des patients, l'insuffisance cardiaque s'est aggravée chez un petit nombre d'entre eux. Au début du traitement (posologie de 3,125 à 6,25 mg 2 f.p.j. sur 2-4 semaines) une aggravation de l'insuffisance cardiaque s'est produite chez 6,0 % des patients. Durant la phase d'augmentation de la dose (12,5-50 mg 2 f.p.j. sur 2-6 semaines), on a rapporté une aggravation de l'insuffisance cardiaque chez 5,1 % des patients sous carvedilol et chez 4,1 % des patients du groupe témoin.

Au cours d'une étude contrôlée sous placebo portant sur des patients en insuffisance cardiaque grave (l'essai COPERNICUS), il s'est produit des cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque durant la phase d'augmentation de la dose, mais la fréquence rapportée durant les 3 premiers mois était similaire sous carvédilol (15,4 %) et sous placebo (14,8 %). Lorsque le traitement se poursuivait plus de 3 mois, on rapportait moins d'aggravation de l'insuffisance cardiaque sous carvédilol que sous placebo. L'aggravation de l'insuffisance cardiaque durant un traitement au long cours a plus de chances d'être liée à la maladie sous-jacente du patient qu'au traitement par carvédilol.

L'administration de carvédilol à des patients atteints d'insuffisance cardiaque stable doit se faire sous supervision attentive. Si des symptômes apparaissent, il faut augmenter les diurétiques et ne pas modifier la dose de carvédilol (ne pas l'augmenter, ni même la diminuer) jusqu'au retour à la stabilité clinique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Toutefois, il peut être nécessaire de cesser le traitement au carvédilol. De tels épisodes ne rendent pas impensable une augmentation subséquente de la posologie de carvédilol ou une réponse favorable au médicament.

Fonction rénale

Rarement, l'utilisation de carvédilol dans l'insuffisance cardiaque a provoqué une insuffisance rénale aiguë et une détérioration de la fonction rénale, probablement à cause de facteurs pré-rénaux. Les patients à risque semblent être ceux qui présentent une pression artérielle basse (TA systolique <100 mm Hg), une maladie cardiaque ischémique accompagnée de maladie vasculaire générale, et/ou une insuffisance rénale sous-jacente. La fonction rénale revenait à la normale une fois le carvédilol cesse. Chez ce type de patients, on recommande que la fonction rénale soit surveillée durant l'augmentation de la dose de carvédilol et que le médicament soit cessé ou la posologie diminuée en cas d'aggravation de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Atteinte hépatique

Puisque le carvédilol subit un effet de premier passage hépatique, le ralentissement du métabolisme hépatique pourrait conduire à une plus grande biodisponibilité du carvédilol chez les patients présentant une atteinte hépatique. Il faut user de prudence dans l'établissement de la posologie chez de tels patients (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les médecins doivent être conscients du risque d'augmentation des manifestations de vasodilatation (étourdissements, hypotension posturale, hypotension, syncope) ou d'effet bêtabloquant (bradycardie, bloc AV) chez les patients présentant une légère atteinte hépatique recevant le carvédilol (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Bronchospasme (p.ex. : bronchite chronique et emphysème)

Les patients atteints de maladies associées au bronchospasme ne devraient pas, en général, recevoir de bêtabloquants (voir CONTRE-INDICATIONS).

Au cours des essais cliniques menés chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, les patients présentant des maladies associées au bronchospasme étaient enrôlés si leur maladie respiratoire ne nécessitait aucun traitement oral ou inhalé. Chez de tels patients, on recommande d'utiliser le carvédilol avec prudence. Les recommandations posologiques doivent être suivies de près et la posologie doit être réduite en cas d'apparition de bronchospasme durant l'augmentation de la dose.

Réaction allergique

Le traitement des réactions allergiques peut être plus difficile chez les patients sous bêtabloquants. En effet, la réaction peut être plus grave, en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et de problèmes liés aux changements liquidiens. L'adrénaline doit être administrée avec prudence puisqu'elle peut ne pas avoir ses effets habituels dans le traitement de l'anaphylaxie.

D'un côté, des doses plus élevées d'adrénaline peuvent être nécessaires pour renverser le bronchospasme mais, d'un autre côté, ces doses pourraient être associées avec une stimulation alpha-adrénergique excessive résultant en hypertension, bradycardie réflexe, bloc cardiaque et aggravation possible du bronchospasme. Les alternatives aux fortes doses d'adrénaline comprennent traitement de soutien vigoureux (p. ex. : administration de liquides) et utilisation de beta-agonistes tels que le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour renverser le bronchospasme, ainsi que de noradrénaline par voie parentérale pour renverser l'hypotension.

Angine de Prinzmetal

Les bêtabloquants peuvent provoquer des douleurs thoraciques en cas d'angine de Prinzmetal. Il n'existe pas d'expérience clinique avec le carvédilol chez ces patients. Il faut user de prudence en administrant du carvédilol à des patients chez qui l'on soupçonne une angine de Prinzmetal.

Valvulopathie primaire avec régurgitation

Il faut user de prudence en utilisant le carvédilol chez des patients atteints de valvulopathie primaire avec régurgitation, car l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Patients atteints de diabète

Le carvédilol doit être administré avec prudence chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou atteints de diabète (surtout de diabète instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémiant oraux. Les bêtabloquants peuvent augmenter l'hypoglycémie chez les patients à risque. De plus, les diabétiques sous insuline ou hypoglycémiant oraux peuvent présenter une tendance accrue à l'hypoglycémie lorsqu'ils prennent ces médicaments. Il peut également être nécessaire d'ajuster la posologie des hypoglycémiant oraux ou de l'insuline. Les signes précurseurs de l'hypoglycémie aiguë, et particulièrement la tachycardie, peuvent être masqués ou atténués. On recommande donc une surveillance régulière de la glycémie en

cas de démarrage, d'ajustement ou d'arrêt d'un traitement au carvedilol.

Thyrotoxicose

Les bêtabloquants peuvent masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie, tels que la tachycardie. L'arrêt brutal des bêtabloquants peut être suivi d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie ou précipiter une crise thyrotoxicque.

Maladie vasculaire périphérique

Les bêtabloquants peuvent précipiter ou aggraver les symptômes d'insuffisance artérielle chez les patients atteints de maladie artérielle périphérique. Il faut user de prudence chez de tels patients.

Les patients et la chirurgie générale

Les effets inotropes négatifs et vasodilatateurs du carvedilol et des anesthésiques généraux étant synergiques, il en résulte un risque d'hypotension prononcée sous anesthésie. S'il faut continuer un traitement avec le carvedilol en phase périopératoire, il faut user de prudence en cas d'utilisation d'anesthésiants dépresseurs de la fonction myocardique.

Lentilles cornéennes

Les porteurs de lentilles cornéennes doivent garder à l'esprit la possibilité d'une réduction de la production de larmes.

Usage chez les personnes âgées

Les études de pharmacocinétique indiquent que les valeurs de SSC et de C_{\max} sont augmentées chez les patients âgés. La concentration plasmatique de carvedilol était environ 38 % plus élevée que chez les sujets jeunes. Par conséquent, il faut être particulièrement

prudent lors de l'augmentation de la posologie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Usage lors de la grossesse

Aucune étude clinique n'a porté spécifiquement sur l'utilisation de carvédilol durant la grossesse. Les bêtabloquants réduisent l'irrigation sanguine du placenta, ce qui peut provoquer mortalité fœtale intra-utérine, avortements et accouchements prématurés. De plus, des réactions indésirables (particulièrement hypoglycémie et bradycardie) peuvent se produire chez le fœtus et le nouveau-né. Il existe un risque accru de complications cardiaques et pulmonaires chez le nouveau-né dans la phase post-natale.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont révélé aucun potentiel tératogène du carvédilol. On n'a observé de toxicité embryonnaire qu'après de fortes doses chez le lapin. La pertinence de ces constatations chez l'humain est incertaine.

Le carvédilol ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus.

Usage lors de l'allaitement

Le carvédilol et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé durant l'administration de carvédilol.

Usage chez les enfants

L'efficacité et l'innocuité du carvédilol en pédiatrie n'ont pas été démontrées.

Interactions médicamenteuses

Agents antihypertenseurs : Lorsque administré conjointement avec d'autres médicaments ayant des effets antihypertenseurs ou qui comptent l'hypotension parmi leur profil de réactions

indésirables possibles, le carvédilol peut avoir des effets additifs causant une baisse excessive de la pression artérielle.

Médicaments provoquant une déplétion en catécholamines : Les patients prenant à la fois un bêtabloquant et un médicament provoquant une déplétion en catécholamines (p. ex. : *réserpine, inhibiteurs de la monoamine oxydase*) pourraient présenter hypotension et/ou bradycardie et doivent donc être surveillés de près.

Antiarythmiques et inhibiteurs calciques : Des cas isolés de troubles de la conduction (compromettant rarement l'équilibre hémodynamique) ont été observés lorsque le carvédilol était administré conjointement avec des antiarythmiques ou des inhibiteurs calciques, tels que le *diltiazem* et le *vérapamil*, pouvant ralentir la conduction cardiaque. Tout comme avec les autres bêtabloquants, si le carvédilol doit être administré par voie orale avec un antiarythmique ralentissant la conduction ou avec un inhibiteur calcique du type du *vérapamil* et du *diltiazem*, on recommande une surveillance de l'ECG et de la pression artérielle.

Digoxine : Après administration concomitantes de carvédilol et de *digoxine*, le pic de concentration de la *digoxine* augmentait d'environ 30% et le creux plasmatique à l'équilibre de la *digoxine* augmentait d'environ 15%. La *digoxine* et le carvédilol ralentissent tous deux la conduction AV. Par conséquent, il faut augmenter la surveillance du taux sérique de la *digoxine* lors du début, de l'ajustement ou de l'interruption d'un traitement avec le carvédilol.

Clonidine : L'administration concomitante de *clonidine* et de bêtabloquants peut potentialiser leurs effets hypotenseurs et bradycardisants. Si l'on met fin à un traitement associant un bêtabloquant et la *clonidine*, le bêtabloquant doit être interrompu en premier. La *clonidine* pourra être interrompue graduellement plusieurs jours plus tard.

Cyclosporine : De modestes augmentations du creux plasmatique moyen de la cyclosporine ont été observées après instauration d'un traitement au carvédilol chez 21 patients ayant reçu une greffe de rein qui présentaient un rejet vasculaire différé. Chez environ 30 % des patients, il a fallu réduire la dose de cyclosporine afin de maintenir la concentration sérique

de ce médicament dans la zone thérapeutique, alors que les autres patients n'ont nécessité aucun ajustement. En moyenne, la réduction de la dose de cyclosporine était de 20 % chez les patients visés. On recommande, à cause de l'importance de la variation individuelle dans l'ajustement nécessaire de la dose après ajout de carvedilol, de surveiller de près la concentration de cyclosporine afin d'ajuster la dose en conséquence.

Inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450: Le carvedilol subissant une importante biotransformation par oxydation, on doit user de prudence chez les patients qui prennent des inhibiteurs ou des inducteurs des cytochromes P450, lesquels pourraient modifier le taux plasmatique du médicament. Un traitement établi à la *rifampicine* (600 mg/jour durant 12 jours) diminuait la SSC et la C_{max} du carvedilol d'environ 70% après dose orale unique du médicament. L'administration concomitante de carvedilol et de *cimétidine* (1 000 mg/jour) résultait en une diminution de 30 % de la SSC moyenne du carvedilol. Malgré la réduction de clairance orale, le pic plasmatique de carvedilol était inchangé, apparemment à cause d'une diminution de la vitesse d'absorption.

Jus de pamplemousse : Après administration simultanée d'une dose unique de 25 mg de carvedilol et de 300 ml de jus de pamplemousse (inhibiteur du CYP3A4 et du CYP1A2), l'ASC du carvedilol augmentait d'environ 16 %, par rapport à sa valeur lorsque le carvedilol était administré avec 300 ml d'eau.

Nitroglycérine : L'administration concomitante de carvedilol et de *nitroglycérine* n'a pas été étudiée. Le carvedilol, à cause de son activité bêtabloquante, pourrait atténuer la tachycardie réflexe produite par la nitroglycérine. Lorsque le carvedilol est utilisé avec la nitroglycérine chez des patients angineux, il peut apparaître une réduction plus importante de la pression artérielle.

Insuline et hypoglycémiantes oraux: Les bêtabloquants peuvent augmenter les effets hypoglycémiantes de l'insuline et des hypoglycémiantes oraux. Par conséquent, on recommande une surveillance régulière de la glycémie chez les patients prenant de l'insuline ou des hypoglycémiantes oraux.

Antidépresseurs tricycliques : Les effets de l'administration concomitante de carvédilol et d'antidépresseurs tricycliques n'ont pas été étudiés. Comme on a observé, avec d'autres médicaments de cette classe, une incidence accrue de tremblement lors d'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques, on ne peut exclure la possibilité d'une interaction médicamenteuse.

Warfarine: Le carvédilol (12,5 mg 2 f.p.j. durant 7 jours) n'avait aucun effet sur l'augmentation du temps de prothrombine induite par la warfarine, à l'équilibre, et n'affectait pas la pharmacocinétique des deux énantiomères de la warfarine, après administration concomitante de warfarine chez des volontaires sains.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Insuffisance cardiaque légère ou modérée- Essais cliniques contrôlés

Au cours de 6 essais cliniques contrôlés aux États-Unis, 1 313 patients ont reçu du carvédilol durant 2-4 semaines. Parmi ces patients, 1 202 ont été affectés au hasard, à double insu, à recevoir du carvédilol (n = 765) ou un placebo (n = 437). Parmi les patients traités au carvédilol, 92,5 % ont rapporté au moins une réaction indésirable.

Au cours de la phase à double insu de ces essais cliniques, des réactions indésirables évaluées comme graves ont été rapportées chez 22,4% des patients sous carvédilol et chez 31,8% des patients du groupe témoin. Les réactions les plus graves rapportées sous carvédilol comprenaient insuffisance cardiaque (5,6 %), syncope (1,8 %), bradycardie (1,6 %), hypotension (1,3 %), infarctus du myocarde (0,9 %), insuffisance rénale aiguë (0,8 %) et bloc AV (0,7 %).

Des réactions indésirables évaluées comme de forte intensité, durant la phase à double insu de ces essais cliniques, ont été rapportées chez 24,3 % des patients sous carvédilol. Les

réactions indésirables de forte intensité le plus fréquemment rapportées comprenaient insuffisance cardiaque (2,9 %), fatigue (2,2 %), étourdissements (2,0 %), dyspnée (1,8 %) et syncope (1,7 %).

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées, durant la phase à double insu des essais cliniques sur le carvedilol aux États-Unis comprenaient étourdissements (32,4 %), fatigue (23,9 %), dyspnée (21,3 %), infections des voies respiratoires supérieures (18,3 %), insuffisance cardiaque (15,3 %) et douleurs thoraciques (14,4 %).

Parmi les 1 202 patients affectés aux groupes de traitements dans ces essais cliniques, 5,4 % de ceux qui recevaient du carvedilol se sont retirés de l'étude à cause d'expériences indésirables, par comparaison avec 8,0% du groupe témoin. Bradycardie, fatigue, hypotension, étourdissements et dyspnée constituaient les expériences indésirables ayant le plus souvent conduit à un retrait de l'étude de patients recevant du carvedilol (voir tableau 1).

Six décès sont survenus chez les 1 319 patients enrôlés durant la phase de sélection (3-4 semaines), et 11 décès chez 1 313 patients sous carvedilol (2-4 semaines). Il s'est produit 8 décès (3/765 sous carvedilol et 5/437 sous placebo) durant la phase d'augmentation de la dose (2-4 semaines) et 47 décès (20/765 sous carvedilol et 27/437 sous placebo) durant la phase d'entretien (jusqu'à 12 mois) des études.

Les retraits motivés par aggravation de l'insuffisance cardiaque dans les essais cliniques contrôlés par placebo aux États-Unis s'établissent comme suit: durant le traitement 1,4% des patients (18/1 313 durant 24 semaines); durant l'augmentation de la dose (2-6 semaines) 0,9% (7/765) sous carvedilol et 0% (0/437) sous placebo; durant la phase d'entretien (jusqu'à 12 mois) 0,7% (5/765) sous carvedilol et 2,3% (10/437) sous placebo.

On a vu des cas de détérioration de la fonction rénale, dont des cas d'insuffisance rénale aiguë (voir tableau 1), chez certains patients (9,5 % sous carvedilol, 7,6 % sous placebo). Les patients le plus à risque comprenaient ceux qui présentaient, déjà avant le traitement, insuffisance rénale, hypotension, cardiomyopathie ischémique, insuffisance rénale causée par

les IECA, maladie vasculaire diffuse ou sténose de l'artère rénale.

Le tableau 1 résume les événements indésirables rapportés chez les patients en insuffisance cardiaque légère ou modérée enrôlés dans les essais cliniques contrôlés par placebo aux États-Unis. Le tableau montre les réactions indésirables qui se sont produites plus fréquemment sous carvedilol que sous placebo, et dont l'incidence dépassait 1 %, sans égard à la cause. La durée médiane d'exposition au médicament au cours de l'étude était de 6,3 mois sous carvedilol et sous placebo.

TABLEAU 1

Réactions indésirables en (% d'incidence et % de retrait) s'étant produites plus fréquemment sous carvedilol que sous placebo, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque légère ou modérée enrôlés dans des essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque aux États-Unis (Incidence >1%. sans égard à la cause: taux de retrait motive par réaction indésirable)

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 765) % incidence	Placebo (n = 437) % incidence	Carvédilol (n = 765) % retrait	Placebo (n = 437) % retrait
Système nerveux autonome				
Transpiration augmentée	2,9	2,1	-	-
Organisme entier				
Fatigue	23,9	22,4	0,7	0,7
Douleurs thoraciques	14,4	14,2	0,1	-
Douleur	8,6	7,6	0,2	-
Blessures	5,9	5,5	-	-
Concentration sérique augmentée	5,1	3,7	0,2	-
Œdème généralisé	5,1	2,5	-	-
Œdème des parties déclives	3,7	1,8	-	-
Fièvre	3,1	2,3	-	-
Œdème des jambes	2,2	0,2	0,1	0,2
Œdème périphérique	1,6	0,7	-	-
Allergie	1,4	0,2	-	-
Mort subite	1,3	1,1	-	-
Malaise	1,3	0,7	-	-
Hypovolémie	1,2	0,2	-	-
Appareil cardiovasculaire				
Bradycardie	8,8	0,9	0,8	-
Hypotension	8,5	3,4	0,4	0,2
Syncope	3,4	2,5	0,3	0,2
Hypertension	2,9	2,5	0,1	-
Bloc AV	2,9	0,5	-	-
Angine aggravée	2,0	1,1	-	-
Surcharge liquidienne	1,7	1,6	-	-
Hypotension posturale	1,2	0,2	-	-
Système nerveux central				
Étourdissements	32,4	19,2	0,4	-
Céphalées	8,1	7,1	0,3	-
Paresthésies	2,0	1,8	0,1	-
Hypoesthésie	1,7	1,1	-	-

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 765) %incidence	Placebo (n = 437) %incidence	Carvédilol (n = 765) % retrait	Placebo (n = 437) % retrait
Vertiges	1,4	1,1	-	-
Confusion	1,3	0,9	-	-
Somnolence	1,2	0,9	0,2	-
Appareil digestif				
Diarrhée	11,8	5,9	0,3	-
Nausée	8,5	4,8	-	-
Douleurs abdominales	7,2	7,1	0,3	-
Vomissements	6,3	4,3	0,1	-
Méléna	1,4	1,1	-	-
Périodontie	1,3	0,7	-	-
Hématologie				
Thrombocytopénie	2,0	0,5	0,1	-
Diminution de la prothrombine	1,3	1,1	-	-
Purpura	1,3	0,2	-	-
Métabolisme				
Hyperglycémie	12,2	7,8	0,1	-
Gain de poids	9,7	6,9	0,1	0,5
Goutte	6,3	6,2	-	-
Augmentation azote uréique (urée)	6,0	4,6	0,3	0,2
Augmentation azote non protéique	5,8	4,6	0,3	0,2
Hypocholestérolémie	4,1	2,5	-	-
Déshydratation	2,1	1,6	-	-
Hypervolémie	2,0	0,9	-	-
Hyperuricémie	1,8	1,6	-	-
Hypoglycémie	1,6	1,4	0,1	-
Augmentation SGPT	1,4	0,9	-	-
Hyponatrémie	1,3	1,1	-	-
Augmentation phosphatase alcaline	1,2	1,1	-	-
Augmentation SGOT	1,2	0,9	-	-
Glycosurie	1,2	0,7	-	-
Appareil locomoteur				
Maux de dos	6,9	6,6	-	-
Arthralgies	6,4	4,8	0,1	0,2
Myalgie	3,4	2,7	-	-
Mécanismes de résistance				
Infection des voies respiratoires supérieures	18,3	17,6	-	-
Infection	2,2	0,9	-	-
Appareil reproducteur mâle				
Impuissance	1,7	0,9	-	-
Appareil respiratoire				
Sinusite	5,4	4,3	-	-
Bronchite	5,4	3,4	0,2	-
Pharyngite	3,1	2,7	-	-
Reins et voies urinaires				
Infection urinaire	3,1	2,7	-	-
Hématurie	2,9	2,1	-	-
Bilan rénal anormal	1,7	1,4	0,3	-
Albuminurie	1,6	1,1	-	-
Insuffisance rénale aigue	1,2	0,5	0,3	-
Organes des sens				
Vision anormale	5,0	1,8	0,1	-

En plus des événements retrouvés au tableau 1, les événements suivants se sont produits chez plus de 1 % des patients sous carvedilol mais leur fréquence était soit égale soit supérieure sous placebo: asthénie, insuffisance cardiaque, flatulence, anorexie, dyspepsie, palpitations, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire, extrasystoles, hyperbilirubinémie, hyperkaliémie, arthrite, angine, insomnie, dépression, amnésie, anémie, infection virale, dyspnée, toux, troubles respiratoires, pneumonie, rhinite, éruption cutanée, prurit et crampes dans les jambes.

Les réactions indésirables en relation avec des paramètres de laboratoires rapportées chez plus de 1 % des patients sont résumées au tableau 1. Les réactions indésirables en relation avec des paramètres de laboratoires rapportées chez $\leq 1\%$ des patients mais plus de 0,01 % des patients comprenaient : augmentation du taux des enzymes hépatiques (motif d'interruption du traitement chez 0,4 % des patients en insuffisance cardiaque congestive; voir PRECAUTIONS-Atteinte hépatique), hypokaliémie, hypertriglycémie, anémie, leucopénie.

Insuffisance cardiaque grave- Essai clinique contrôlé

Au cours d'un essai clinique sur l'insuffisance cardiaque grave comparant le carvedilol à dose quotidienne de 50 mg (n = 1 156) au placebo (n = 1 133), on a interrompu le traitement chez 9,4 % des patients sous carvedilol en raison de réactions indésirables, par comparaison avec 11,2 % des patients sous placebo.

Les réactions indésirables les plus fréquentes sous carvedilol comprenaient étourdissements (24,1 %), hypotension (13,9 %) et infection des voies respiratoires supérieures (voir tableau 2).

La durée moyenne d'exposition au médicament durant l'étude était de 10,4 mois pour les patients sous carvedilol et sous placebo.

Le tableau 2 montre les réactions indésirables rapportées chez les patients en insuffisance

cardiaque grave enrôlés dans l'essai clinique contrôlé par placebo. Il montre les réactions indésirables s'étant produites plus fréquemment sous carvédilol que sous placebo et dont la fréquence dépassait 1 %, sans égard à la cause.

TABLEAU 2

Réactions indésirables en (% d'incidence et % de retrait) s'étant produites plus fréquemment sous carvédilol que sous placebo, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (Incidence >1%, sans égard à la cause)

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 1 156) % incidence	Placebo (n=1133) % incidence	Carvédilol (n=1156) % retrait	Placebo (n = 1 133) % retrait
Organisme entier				
Asthenia	10,9	9,4	0,4	0,7
Infection	2,5	2,4	-	-
Maux de dos	2,9	1,4	-	-
Appareil cardiovasculaire				
Hypotension	13,9	8,2	0,6	0,4
Bradycardie	10,3	2,7	0,6	-
Syncope	7,6	5,0	0,4	0,4
Angine	5,5	4,1	0,1	0,1
Hypertension	2,6	2,2	-	0,1
Hypotension posturale	1,8	1,0	0,1	0,1
Bradycardie sinusale	1,7	0,4	-	-
Palpitations	1,6	1,5	-	0,1
Appareil digestif				
Diarrhée	4,8	3,1	0,3	-
Nausée	3,8	3,3	-	0,1
Troubles digestifs	1,6	1,1	0,1	0,1
Hématologie				
Anémie	2,4	2,0	-	-
Métabolisme et nutrition				
Gain de poids	11,7	10,7	0,1	0,1
Œdème périphérique	7,0	6,4	0,2	0,1
Œdème généralisé	6,0	4,9	0,2	0,2
Hyperglycémie	4,5	3,3	0,0	0,1
Goutte	3,5	2,7	-	-
Hyperkaliémie	3,3	1,9	0,2	0,1
Augmentation créatinine	2,9	1,4	-	0,1
Diabète	2,0	1,7	-	-
Perte de poids	1,4	1,1	-	-
Augmentation GGT	1,3	1,1	-	-
Système nerveux				
Étourdissements	24,1	16,8	1,3	0,6
Céphalées	4,8	3,0	-	0,1
Paresthésies	1,7	1,4	-	-

	Réactions indésirables		Retraits	
	Carvédilol (n = 1 156) %incidence	Placebo (n=1 133) %incidence	Carvédilol (n=1 156) % retrait	Placebo (n = 1 133) % retrait
Appareil respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	13,6	12,6	0,1	-
Dyspnée	11,2	11,0	0,5	0,3
Bronchite	5,2	4,5	0,1	-
Augmentation toux	4,5	4,2	0,1	0,2
Troubles pulmonaires	4,0	3,2	0,1	-
Sinusite	1,6	1,1	-	-
Organes des sens				
Vision brouillée	2,8	2,2	0,2	0,1
Appareil urogénital				
Insuffisance rénale	1,6	1,3	0,1	-

En plus des événements retrouvés au tableau 2, par comparaison avec le placebo, les patients sous carvédilol présentaient moins souvent les événements indésirables suivants, reliés à l'appareil cardiovasculaire et présents chez au moins 2 % des patients : mort subite, fibrillation auriculaire, douleurs thoraciques, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque, maladie vasculaire périphérique, angine instable et tachycardie ventriculaire. Les autres événements indésirables présents chez plus de 2 % des patients mais moins fréquemment sous carvédilol comprenaient : douleurs abdominales, douleurs dans les extrémités, hypokaliémie, œdème pulmonaire, pneumonie, bilan rénal anormal et infection urinaire.

Hypertension et insuffisance cardiaque – Essais cliniques ouverts et contrôlés

Les événements indésirables suivants ont été rapportés comme possiblement ou probablement liés au médicament dans des essais mondiaux ouverts ou contrôlés portant sur le carvédilol chez des patients atteints d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque congestive; leur fréquence se situait entre 0,1 % et 1 %.

Appareil cardiovasculaire : Ischémie périphérique, tachycardie.

Système nerveux central et périphérique : Hypokinésie.

General : Douleur thoracique retrosternale, œdème.

Psychiatrie : Trouble du sommeil, dépression aggravée, concentration diminuée, pensée

anormale, raves morbides, labilité émotionnelle.

Appareil respiratoire: Asthme.

Appareil reproducteur masculin : Diminution de la libido.

Peau et phanères : Prurit, éruption érythémateuse, éruption maculopapulaire, éruption psoriasiforme, photosensibilité.

Organes des sens : Acouphènes.

Appareil urinaire : Miction fréquente.

Système nerveux autonome: Sécheresse de la bouche, augmentation de la transpiration.

Métabolisme et nutrition : Diabète.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés comme possiblement ou probablement reliés au médicament dans des essais mondiaux ouverts ou contrôlés portant sur le carvedilol chez des patients hypertendus ou souffrant d'insuffisance cardiaque congestive; leur fréquence était inférieure ou égale à 1 %, mais ils sont potentiellement importants : bloc AV complet, bloc de branche, ischémie myocardique, maladie cérébrovasculaire, convulsions, migraine, névralgie, parésie, réaction anaphylactoïde, alopecie, érythrodermie, amnésie, hémorragie digestive, bronchospasme, œdème pulmonaire, baisse d'audition, alcalose respiratoire, diminution des HDL, pancytopenie et lymphocytes atypiques.

Expérience post-commercialisation

La réaction indésirable suivante a été rapportée en post-commercialisation : on a rapporté de rares cas d'anémie aplastique, seulement lorsque le carvedilol était administré en concomitance avec d'autres médicaments associés à cette réaction indésirable.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE LA SURDOSE

Des cas de surdose de carvedilol seul ou en association avec d'autres médicaments ont été rapportés. La quantité ingérée dépassait parfois 1 000 mg. Les signes cliniques rapportés comprenaient hypotension et bradycardie. Un traitement de soutien classique a été administré

et les patients se sont remis.

En cas de surdose accidentelle ou intentionnelle de carvédilol, hypotension grave, bradycardie excessive, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique et arrêt cardiaque peuvent se produire, par suite des effets pharmacologiques du médicament. Détresse respiratoire, bronchospasme, vomissements, perturbation de l'état de conscience et convulsions généralisées peuvent également se produire.

Les patients ayant pris une surdose de carvédilol devraient être allongés, les jambes surélevées. Peu après l'ingestion, un lavage gastrique ou l'induction pharmacologique de vomissements peuvent permettre d'évacuer le médicament. Le carvédilol n'est pas dialysable. En plus de ces mesures générales, les signes vitaux du patient doivent être surveillés dans un contexte de soins intensifs, avec monitoring continu si nécessaire.

Les mesures additionnelles de soutien suivantes peuvent également être utiles :

En cas d'hypotension excessive, on peut administrer des vasopresseurs, de la norépinephrine ou de la noradrénaline, sous monitoring continu de l'appareil circulatoire. Digitale, diurétiques et, si nécessaire, dopamine ou dobutamine doivent être administrés en cas d'insuffisance cardiaque.

En cas de bradycardie excessive, il faut administrer de l'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,5 à 2 mg. De plus, on a démontré que l'administration de 1 à 10 mg de glucagon par voie intraveineuse en 30 secondes, suivie de perfusion de 2 à 2,5 mg/h, était efficace lorsqu'une surdose grave de bêtabloquant cause hypotension et/ou bradycardie. En cas de bradycardie réfractaire au traitement, un stimulateur cardiaque pourra être nécessaire.

En cas de bronchospasme, il faut administrer des beta₂-agonistes (en aérosol ou par voie intraveineuse) ou de l'aminophylline par voie intraveineuse.

En cas de convulsions, on recommande l'injection lente de diazépam ou de clonazépam.

NOTE : En cas d'intoxication grave avec symptômes de choc, le traitement doit se poursuivre suffisamment longtemps pour tenir compte de la demi-vie d'élimination de 7-10 heures du carvedilol.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

LA POSOLOGIE DOIT ÊTRE INDIVIDUALISÉE ET LES PATIENTS SURVEILLÉS DE PRÈS AU DÉPART ET DURANT L'AUGMENTATION DE LA DOSE, PAR UN MEDECIN AVANT DE L'EXPÉRIENCE DANS LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.

TOUS LES PATIENTS CHEZ QUI ON ENVISAGE UN TRAITEMENT AVEC Zym-CARVEDILOL DOIVENT ÊTRE STABLES CLINIQUEMENT DEPUIS 4 SEMAINES AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT AVEC Zym-CARVEDILOL.

AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT AVEC Zym-CARVEDILOL, LES PATIENTS DEVRAIENT ÊTRE SOUS DOSES STABLES DE DIURÉTIQUES ET D'INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE, AVEC OU SANS DIGITALE. DANS LES ESSAIS CLINIQUES, TOUS LES PATIENTS PROUVÉS D'AVOIR BÉNÉFICIÉ RECEVAIENT CES MÉDICAMENTS, SAUF EN CAS D'INTOLÉRANCE AUX IECA.

La posologie de départ recommandée pour le Zym-CARVEDILOL est de 3,125 mg 2 f.p.j. durant 2 semaines. Si cette dose est bien tolérée, la posologie peut être augmentée par paliers successifs aux 2 semaines, à 6,25, 12,5 et 25 mg 2 f.p.j. La dose d'entretien est la plus forte dose tolérée par le patient. La dose maximale recommandée est de 25 mg 2 f.p.j. La dose de pms-CARVEDILOL ne peut être augmentée avant stabilisation de tous les symptômes d'aggravation d'insuffisance cardiaque ou de vasodilatation.

Il faut aviser les patients que le début du traitement et, à un degré moindre, l'augmentation de la dose, peuvent être associés à des symptômes transitoires d'étourdissements ou de tête légère, et rarement de syncope, dans les 2 heures suivant la prise du médicament. Durant cette période, ils devraient éviter de conduire et d'accomplir des tâches dangereuses, au cours desquelles ces symptômes pourraient résulter en des blessures. De plus, Zym-CARVEDILOL devrait être pris avec des aliments afin d'en ralentir la vitesse d'absorption et de réduire ainsi l'incidence d'effets orthostatiques, particulièrement dans la phase d'augmentation de la dose. Les symptômes d'hypotension nécessitent rarement un traitement, mais il peut être utile de séparer la prise du Zym-CARVEDILOL de celle de l'IECA ou de réduire temporairement la dose de l'IECA.

Les risques et avantages du carvédilol dans l'insuffisance cardiaque stable chez les patients dont la fréquence cardiaque est inférieure à 68 battements/minute doivent être évalués soigneusement avant d'instaurer un traitement au Zym-CARVEDILOL puisque le médicament n'a pas été étudié chez de tels patients (voir MISES EN GARDE).

Avant chaque augmentation de dose, il faut revoir le patient pour dépister d'éventuels symptômes d'aggravation d'insuffisance cardiaque, de vasodilatation (étourdissements, tête légère, hypotension symptomatique) ou de bradycardie, afin de vérifier sa tolérance au pms-CARVEDILOL. L'aggravation temporaire de l'insuffisance cardiaque peut être traitée en augmentant la dose de diurétique, en diminuant la dose de Zym-CARVEDILOL ou, si nécessaire, en interrompant le traitement par Zym-CARVEDILOL. Les symptômes de vasodilatation tels qu'étourdissements, tête légère ou baisse de pression artérielle peuvent répondre à une diminution de la dose de diurétiques. Si ces changements ne soulagent pas les symptômes, la dose de pms-CARVEDILOL doit être diminuée. Si l'on diminue la dose de Zym-CARVEDILOL, il ne faut pas l'augmenter à nouveau avant deux semaines de stabilisation de l'insuffisance cardiaque. Les difficultés initiales d'ajustement de la dose n'empêchent pas de nouvelles tentatives d'instaurer un traitement ou d'augmenter la dose de Zym-CARVEDILOL; il faut toutefois user de prudence dans de telles circonstances. En cas de bradycardie chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (fréquence cardiaque inférieure à 55 battements/minute), il faut réduire la dose de Zym-CARVEDILOL,

voire même mettre fin au traitement.

Gériatrie

La fréquence et le type de réactions indésirables chez les patients ≥ 65 ans et chez les plus jeunes sont similaires. Toutefois, la concentration sérique de carvédilol est plus élevée en gériatrie (voir PRÉCAUTIONS). Par conséquent, après une posologie de départ de pms-CARVEDILOL identique quel que soit l'âge, on recommande d'user de prudence en augmentant les doses en gériatrie. La dose quotidienne finale atteinte à la fin de la période d'augmentation de la dose pourra être plus basse que chez les patients plus jeunes.

Atteinte hépatique

Zym-CARVEDILOL est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique cliniquement manifeste (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients à l'atteinte hépatique plus légère, il existe un risque d'accentuation des manifestations de vasodilatation et d'effet bêtabloquant (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE-Pharmacocinétique et PRÉCAUTIONS). Par conséquent, après une posologie de départ de Zym-CARVEDILOL identique à celle des patients normaux, l'augmentation de la dose doit se faire avec prudence en cas d'atteinte hépatique. La dose quotidienne finale atteinte à la fin de la période d'augmentation de la dose pourra être plus basse que chez les autres patients.

Atteinte rénale

On a rapporté des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible chez des patients sous carvédilol, surtout en cas d'atteinte rénale sous-jacente (voir PRÉCAUTIONS). Par conséquent, après une posologie de départ de Zym-CARVEDILOL identique à celle des patients normaux, l'augmentation de la dose doit se faire avec prudence en cas d'atteinte rénale. Le bilan rénal (azote uréique, créatinine) doit être vérifié à une fréquence appropriée chez de tels patients. En cas de détérioration du bilan rénal, il pourra être nécessaire de réduire la dose de

pms-CARVEDILOL, voire même de mettre fin au traitement.

Arrêt du traitement

La dose de Zym-CARVEDILOL doit être réduite graduellement sur environ deux semaines, si possible, et le patient doit être observé soigneusement (voir MISES EN GARDE-Arrêt brutal du traitement).

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

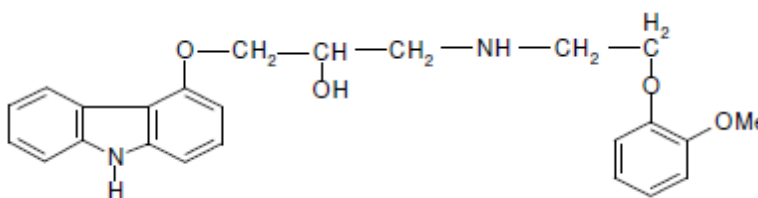
Substance médicamenteuse

Nom commun : Carvédilol

Nom chimique : 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-(2-[2-(methoxyphenoxy)ethyl] amino)-2- propanol

Formule moléculaire : $C_{24}H_{26}N_2O_4$

Structure moléculaire :



Poids moléculaire : 406,49

Description : Poudre blanche à blanc cassé.

Propriétés physico-chimiques : Molécule racémique, point de fusion 113 – 117°C, insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et le chloroforme (1 g dans 30 mL); le pKa est de 7,9 à 25 °C.

Composition : Outre le carvedilol, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polydextrose, polyéthylène glycol, povidone et stéarate de magnésium.

Rangement et stabilité du médicament

Les comprimés de Zym-CARVEDILOL devraient être conservés à température ambiante, entre 15° et 30°C, dans des contenants hermétiquement fermés ou distribués dans des contenants hermétiques opaques. Protéger de l'humidité élevée.

Puisque les comprimés se décolorent lorsqu'exposés à la lumière, ils doivent être conservés dans un contenant opaque.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Zym-CARVEDILOL est fourni en comprimés blancs, de formes ovales et pelliculés : le comprimé dosé à 3,125 mg – porte l'inscription « CV » d'un côté et rien de l'autre; le comprimé dosé à 6,25 mg – porte l'inscription « CV » d'un côté et « 6.25 » de l'autre; le comprimé dosé à 12,5 mg – porte l'inscription « CV » d'un côté et « 12.5 » de l'autre; le comprimé dosé à 25 mg – porte l'inscription « CV » d'un côté et « 25 » de l'autre.

Zym-CARVEDILOL est disponible en flacons PEHD de 100 comprimés.

INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS

Veillez lire ces informations avant de commencer à prendre votre médicament. Conservez cette notice jusqu'à la fin du traitement, car vous pourriez avoir besoin de la relire. Si vous aidez quelqu'un à prendre ses comprimés de Zym-CARVEDILOL (carvédilol), lisez la notice avant de lui donner le premier comprimé. La présente notice ne contient pas toutes les informations sur votre médicament. **POUR TOUT RENSEIGNEMENT OU INFORMATION SUPPLEMENTAIRE, VEUILLEZ VOIR VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.**

Ce que vous devriez savoir sur Zym-CARVEDILOL

- Zym-CARVEDILOL (carvédilol) appartient à une famille de médicaments qui est utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Zym-CARVEDILOL vous a été prescrit par votre médecin pour aider à maîtriser vos symptômes d'insuffisance cardiaque.

Vous devez aviser votre médecin avant de prendre Zym-CARVEDILOL en cas de:

- toute maladie, notamment: antécédents de problèmes au cœur, aux reins ou au foie, antécédents d'asthme ou de difficultés respiratoires;
- diabète, problèmes thyroïdiens, phénomène de Raynaud (froideur/spasme des mains ou des pieds) ou douleurs de type crampe dans les jambes à l'exercice;
- psoriasis (plaques rouges écailleuses sur la peau);
- toute prise de médicaments (avec ou sans prescription) particulièrement antihypertenseurs, digoxine, insuline, hypoglycémiant oraux, médicaments pour l'estomac, antidépresseurs tricycliques, clonidine et rifampicine;
- tout changement dans la posologie de vos médicaments;
- si vous voyez un autre médecin que le vôtre pour tout problème, dites-lui que vous prenez du Zym-CARVEDILOL;
- grossesse actuelle ou prévue, allaitement.

Comment prendre Zym-CARVEDILOL

- Il est très important de prendre Zym-CARVEDILOL exactement comme votre médecin l'a indiqué. Le médecin décidera combien de comprimés vous devez prendre chaque jour, à quel moment et pour combien de temps. Votre médecin pourra juger nécessaire d'augmenter ou de diminuer la dose du médicament.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau, sans les mâcher ni les briser.
- Prenez toujours vos comprimés au même moment de la journée. Prenez Zym-CARVEDILOL avec de la nourriture.
- Si vous oubliez un comprimé, prenez-le dès que vous vous en souvenez. Si possible, prenez le prochain comprimé à l'heure prévue, mais ne prenez pas deux doses à moins de 6 heures l'une de l'autre.
- Si vous sautez plus de deux doses de Zym-CARVEDILOL, contactez votre médecin pour recevoir ses instructions. Ne recommencez pas à prendre Zym-CARVEDILOL avant de lui avoir parlé.
- Ne cessez PAS de prendre Zym-CARVEDILOL sans avoir d'abord consulté votre médecin.

Rappel: le présent médicament est destiné à la personne à qui le médecin l'a prescrit. Ne le donnez à personne d'autre.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser Zym-CARVEDILOL

- Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, sauf si votre médecin vous a dit de le faire.
- Ne prenez pas Zym-CARVEDILOL si vous êtes allergique au carvédilol ou à tout autre ingrédient des comprimés (voir la liste des ingrédients à la fin de la présente section). Si vous ne vous sentez pas bien en prenant Zym-CARVEDILOL, avisez immédiatement votre médecin.

Précautions à prendre lors de l'utilisation de Zym-CARVEDILOL

- Certaines personnes pourraient présenter des effets indésirables sous pms-CARVEDILOL. Étourdissements, maux de tête et fatigue sont les plus courants et ils se produisent fréquemment au début du traitement ou lors des changements de dose. Ces symptômes disparaissent généralement à l'usage. S'ils persistent ou s'aggravent, avisez votre médecin.
- Autres effets possibles : malaises digestifs tels que diarrhée, constipation, nausées et vomissements, réactions allergiques telles que éruptions cutanées, peau chaude, démangeaisons, douleur dans le côté, tendance à uriner plus souvent ou moins souvent, problèmes respiratoires tels que respiration sifflante, essoufflement et congestion nasale, dépression mentale, sommeil perturbé, sécheresse de la bouche, ralentissement du pouls, étourdissements en se levant, perte de conscience, mains et pieds froids ou douloureux, gonflement général de parties du corps, gain de poids, impuissance, vision brouillée, douleurs de type crampe survenant à l'exercice.
- Chez les personnes atteintes du phénomène de Raynaud (mains et pieds froids avec changement de la coloration), une aggravation des symptômes de froid/spasme des mains peut survenir.
- Il peut survenir un psoriasis (plaques écailleuses sur la peau) ou une aggravation d'un psoriasis déjà présent.
- Si vous êtes diabétique, vous pourriez percevoir moins bien les symptômes et hypoglycémie et vous devrez surveiller votre glycémie de plus près et avisez votre médecin en cas de changements importants.
- Si vous portez des lentilles cornéennes, vous pourriez trouver que vos yeux sont plus secs durant votre traitement.
- S'il apparaît un malaise inhabituel, avisez votre médecin le plus tôt possible, surtout si vous présentez étourdissements, gonflement des chevilles, fatigue ou essoufflement inhabituels lors d'une augmentation de dose.
- Si vous vous sentez étourdi ou fatigué lorsque vous prenez vos comprimés, abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines.
- Vous devez être particulièrement prudent en débutant le traitement et lors des

changements de dose.

- Ne consommez pas d'alcool lorsque vous prenez Zym-CARVEDILOL.

Quoi faire en cas de surdose

Si vous avez pris plus de comprimés que la dose recommandée, avisez votre médecin ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche. Montrez au médecin le flacon de comprimés et tout autre médicament que vous prenez.

Comment conserver Zym-CARVEDILOL

Conservez vos comprimés à température ambiante (entre 15° et 30°C) dans un endroit sec. Protéger de la lumière et de l'humidité excessive.

Fermez le flacon hermétiquement.

La date de péremption de Zym-CARVEDILOL est imprimée sur l'étiquette. Ne prenez pas le médicament après la date de péremption.

Conservez hors de la portée des enfants.

Contenu des comprimés de Zym-CARVEDILOL

Zym-CARVEDILOL (carvédilol) est offert en comprimés blancs ovales de 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg. L'ingrédient actif est le carvédilol. Les ingrédients non médicinaux comprennent (en ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polydextrose, polyéthylène glycol, povidone et stéarate de magnésium. Ils ne contiennent ni tartrazine ni aucun autre colorant « azo ».

Fabricant de Zym-CARVEDILOL

Les comprimés de Zym-CARVEDILOL sont fabriqués par :

ZYMCAN PHARMACEUTICALS INC.

PHARMACOLOGIE

L'activité bêtabloquante du carvédilol a été démontrée dans des études chez l'animal et chez l'humain, ou l'on a constaté qu'il diminue 1) la tachycardie induite par l'exercice et/ou l'isoprotérénol 2) la tachycardie orthostatique réflexe. L'effet bêtabloquant apparaît dans l'heure suivant l'administration d'une dose orale (à jeun). Le carvédilol n'est pas cardiosélectif et ne possède aucune activité sympathicomimétique intrinsèque; il possède une certaine activité de stabilisation de la membrane.

L'activité de blocage des récepteurs alpha1-adrénergiques du carvédilol a été démontrée dans des études chez l'animal et chez l'humain, ou l'on a constaté 1) qu'il atténue les effets vasopresseurs de la phényléphrine mais non ceux de l'angiotensine II 2) qu'il cause une vasodilatation 3) qu'il réduit la résistance vasculaire périphérique. Ces effets apparaissent dans les 30 minutes suivant l'administration d'une dose orale (à jeun).

Au cours *d'études in vivo* chez l'animal et d'étude *in vitro* sur tissus humains, on a démontré que le carvédilol avait une activité antioxydante. Certains de ses métabolites sont dix fois plus puissants à cet égard, mais leur concentration sérique est dix fois moindre que celle du carvédilol. La portion carbazole de la molécule est responsable de cette activité antioxydante, de puissance égale chez les deux énantiomères; les activités bêtabloquante et vasodilatatrice résident sur d'autres parties de la molécule et les deux énantiomères du carvédilol ont la même puissance antioxydante. La portée clinique de cet effet antioxydant n'a pas été établie.

TOXICOLOGIE

DL₅₀ en mg/kg après 14 jours d'observation (n = 10 pour tous les groupes):

<u>Espèce</u>	<u>Sexe</u>	<u>Dose orale</u>	<u>Dose i.p. (intervalle)</u>	<u>Dose i.v. (intervalle)</u>
Souris	F	>8000	363 (273-445)	36 (31-40)
Souris	M	>8000	568 (419-787)	27 (21-33)
Rat	F	>8000	769 (697-837)	25 (24-26)
Rat	M	>8000	1 244 (1 004-1 430)	27 (26-28)

La mort survenait presque toujours un ou deux jours après la dose. Aucun signe clinique général n'a été observé chez les animaux traités par la bouche. Les animaux traités par voie intraveineuse montraient apathie transitoire et ptose palpébrale, mais non ceux traités par voie intrapéritonéale.

Toxicité à long terme

On a administré du carvedilol pendant 12 mois à des groupes de 5 chiens/sexe/groupe à dose quotidienne de 0, 10, 30, 100 et 300 mg/kg par voie orale en deux doses. On a également administré du carvedilol dans la nourriture pendant 12 mois à des groupes de 30 rats/sexe/groupe à dose quotidienne de 30, 100 ou 300 mg/kg et, dans une autre étude, durant 18 mois à des groupes de 30 rats/sexe/groupe à dose quotidienne de 10, 31, 89 ou 261 mg/kg. Après administration orale, aucun effet toxique n'a été constaté à 10 mg/kg chez le chien et à 30 mg/kg chez le rat. Ces doses sans effet sont 14 et 42 fois plus élevées qu'une dose thérapeutique relativement élevée chez l'humain (dose quotidienne de référence: 50 mg pour un patient de 70 kg).

ÉTUDES DE TÉRATOGENÈSE

Les études de térato-génèse ne montrent aucune évidence d'effet térato-gène du carvedilol. Au cours d'une étude de fertilité, de fortes doses ont provoqué une réduction de la fertilité et une

diminution de la capacité reproductrice générale de la génération F₀, de même qu'un retard de développement physique dans la génération F₁. Ces effets indésirables, considérés comme non spécifiques, sont attribués aux doses toxiques reçues par la génération F₀.

ÉTUDES DE MUTAGÉNÈSE

On n'a démontré aucun potentiel mutagène du carvedilol dans plusieurs systèmes de tests *in vitro* et *in vivo*.

ÉTUDES DE CANCÉROGÉNÈSE

Des études de cancérogénèse de deux ans ont été menées chez la souris et le rat. Au cours de l'étude chez la souris, des groupes de 50 souris/sexe/groupe ont reçu des doses quotidiennes de 20, 65 ou 200 mg/kg dans leur nourriture. Un groupe de 100 souris/sexe/groupe servait de témoin non traité. Dans l'étude chez le rat, des groupes de 50 rats/sexe/groupe ont reçu 0, 200, 400, 800 ou 1 600 ppm de carvedilol dans leur nourriture. Ces concentrations correspondaient à des doses quotidiennes de départ allant jusqu'à 21,7, 43, 86,7 et 169,5 mg/kg. La concentration du carvedilol dans les aliments restant la même au cours de l'étude et le poids des animaux augmentant, les doses quotidiennes finales avaient diminué jusqu'à 9,5, 18,8, 38,1 et 74,7 mg/kg.

Les examens histopathologiques provenant de ces études de cancérogénèse ont montré que le carvedilol ne possédait aucun potentiel tumorigène ni cancérogène.

BIBLIOGRAPHIE

1. de Mey C., Breithaupt K., Schloos J., Neugebauer G., Palm D., Belz G.G. Dose-effect and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships of the beta-1-adrenergic Receptor Blocking Properties of Various Doses of Carvedilol in Healthy Humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 55(3): 329-37.
2. Harder S., Merz P.G., Rietbrock N. Lack of Pharmacokinetic Interaction Between Carvedilol and Digoxin, Phenprocoumon or Glibenclamide. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1993; 7(SUPPL 2): 447.
3. Nichols A.J., Gallai M., Ruffolo R.R. Jr. Studies on the Mechanism of Arterial Vasodilation Produced by the Novel Antihypertensive Agent, Carvedilol. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5/1: (25-38).
4. Spöner G., Bartsch W., Strein K. Pharmacological Profile of beta-adrenoceptor Blockers with Vasodilating Properties, Especially Carvedilol - Rationale for Clinical Use. *Clin Invest* 1992; 70(2): S20-S26.
5. van Zwieten P.A. Pharmacodynamic Profile of Carvedilol. *Cardiology* 1993; 82 (SUPPL 3): 19-23.
6. Packer M., Bristow M., Cohen J., Colicci W., Fowler M.B., Gilbert E. and Shusterman N. The effect of Carvedilol on Survival and Hospitalization for Cardiovascular Complications in Patients with Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1349-1355.
7. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
8. Schocken D.D., Arrieta M.I., Leaverton P.E. Prevalence and mortality rate of congestive 48 heart failure in the United States. *J. Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 301-306.

9. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1991;71: 3C-11C.
10. Yue T.L., Cheng H.Y., Lysko P.G., et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharm Experimental Ther* 1992; 263: 92-98.
11. Étude comparative de biodisponibilité des comprimés Zym-CARVEDILOL à 12.5 mg. Données en dossier chez Zymcan Pharmaceuticals Inc.
12. Monographie de produit: COREG (carvédilol) de SmithKline Beecham Pharma. Date de préparation: 2001.06.12. Numéro de contrôle: 073496.