

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kredex 6,25 mg comprimés
Kredex 25 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le carvédilol.

Kredex 6,25 mg comprimés : un comprimé contient 6,25 mg de carvédilol.
Kredex 25 mg comprimés : un comprimé contient 25 mg de carvédilol.

Excipients à effet notoire :

Kredex 6,25 mg comprimés : un comprimé contient 51,8 mg de lactose monohydrate (équivalent à 49,21 mg de lactose anhydre) et 21,25 mg de saccharose.

Kredex 25 mg comprimés : un comprimé contient 10 mg de lactose monohydrate (équivalent à 9,5 mg de lactose anhydre) et 25 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Kredex 6,25 mg : comprimés cylindriques, sécables, de couleur jaune, gravés "BM F1".
Kredex 25 mg : comprimés cylindriques, sécables, blancs, gravés "BM D5".

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle, seul ou en association

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable légère à sévère d'origine ischémique ou non. Carvédilol peut être utilisé en association avec la trithérapie classique (diurétique, digitalique, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou IECA).

Traitement de l'angine de poitrine chronique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension essentielle

La posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour. La dose initiale est de 12,5 mg (½ comprimé de 25 mg) une fois par jour, pendant les deux premiers jours de traitement. Chez le sujet âgé, cette dose de 12,5 mg par jour peut s'avérer suffisante. Si nécessaire, la posologie

journalière peut être augmentée par paliers, à intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'à 50 mg administrés en une ou deux prises par jour. Il n'est pas apparu d'échappement à l'effet thérapeutique au cours des essais cliniques. Lors d'une insuffisance hépatique modérée une réduction de la posologie est à envisager. La posologie sera ensuite progressivement augmentée au vu des résultats cliniques. Le retrait de carvedilol doit se faire de manière progressive chez les sujets coronariens (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque chronique

Avant de prescrire carvedilol, il convient que le traitement de base comprenant soit des diurétiques, des digitaliques ou des IECA, soit bien stabilisé.

La dose initiale recommandée au début d'un traitement (ou après tout arrêt de plus de deux semaines) est de 3,125 mg (½ comprimé de 6,25 mg) deux fois par jour pendant les deux premières semaines. Si cette dose est tolérée, la posologie journalière est ensuite augmentée par paliers, à intervalles d'au moins deux semaines jusqu'à 6,25 mg deux fois par jour, 12,5 mg deux fois par jour et jusqu'à 25 mg deux fois par jour si toléré. La décision d'augmenter les doses de palier en palier se fera sur base d'une évaluation de la tolérance du traitement.

La dose maximale recommandée est de 25 mg deux fois par jour chez tous les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique sévère et chez les patients de moins de 85 kg présentant une insuffisance cardiaque chronique légère à modérée.

Exceptionnellement, chez un patient de plus de 85 kg présentant une insuffisance cardiaque chronique légère à modérée, si nécessaire et si la tolérance le permet, on pourra aller jusqu'à administrer une dose de 50 mg deux fois par jour.

Si des symptômes de vasodilatation apparaissent, on peut diminuer d'abord la dose de diurétiques.

Si des symptômes de rétention apparaissent ou si le tableau d'insuffisance cardiaque s'aggrave, on tente d'abord d'augmenter les diurétiques.

En cas de bradycardie ou d'allongement de la conduction AV, les taux de digoxine doivent être initialement vérifiés.

Ensuite, lorsque les symptômes d'aggravation d'insuffisance cardiaque ou de vasodilatation se stabilisent, la posologie de carvedilol peut alors à nouveau augmenter d'un palier. Si, par contre, la symptomatologie persiste malgré l'adaptation des autres médicaments, la dose d'entretien de carvedilol à prendre en considération est celle du palier inférieur. Dans de rares cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par carvedilol.

Si le traitement par carvedilol est interrompu pendant plus d'une semaine, la thérapie doit être réinstaurée à un niveau posologique plus faible (en deux prises par jour), puis augmentée progressivement selon les recommandations de posologie mentionnées ci-dessus. Si le traitement par carvedilol est interrompu pendant plus de deux semaines, la thérapie doit être réinstaurée à la dose de 3,125 mg (un demi-comprimé de 6,25 mg), selon les recommandations de posologie mentionnées ci-dessus.

Angine de poitrine chronique

La dose initiale est de 12,5 mg (½ comprimé de 25 mg) deux fois par jour, pendant les deux premiers jours de traitement. Ensuite, la posologie recommandée est de 25 mg deux fois par jour.

Si nécessaire, la posologie journalière peut être augmentée par paliers, à intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'au maximum recommandé de 100 mg administré en plusieurs prises.

Instructions posologiques particulières

Patients âgés

Chez le sujet âgé, la dose maximale journalière recommandée est de 50 mg administrée en plusieurs prises (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques et les données issues d'études cliniques publiées, qui sont disponibles concernant les patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale, indiquent qu'aucune modification des recommandations posologiques ne se justifie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Carvédilol est contre-indiqué chez les patients ayant des manifestations cliniques de dysfonction hépatique (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du carvédilol chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Pour des informations plus détaillées, voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacocinétiques, Population pédiatrique.

Mode d'administration

Ce médicament ne doit pas obligatoirement être pris au moment des repas, mais il est recommandé aux patients atteints d'insuffisance cardiaque de le faire pour ralentir l'absorption et réduire le risque d'hypotension orthostatique.

Durée du traitement

Le traitement par carvédilol est une thérapie à long terme. Comme c'est le cas avec tous les bêtabloquants, le traitement ne doit pas être arrêté brutalement mais plutôt en réduisant progressivement la dose à intervalles d'une semaine. Cette précaution est particulièrement importante chez les patients ayant une cardiopathie coronarienne concomitante.

4.3 Contre-indications

- Insuffisance cardiaque instable ou décompensée.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique cliniquement avérée.

Comme pour les autres β -bloquants, le carvédilol est contre-indiqué dans les cas suivants :

- bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou du 3ème degré (sauf présence en permanence d'un stimulateur cardiaque).
- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- bradycardie sévère (fréquence cardiaque < 50 battements par minute).
- choc cardiogénique.
- hypotension sévère (pression artérielle systolique < 85 mmHg).
- bronchospasme ou asthme dans l'anamnèse.
- broncho-pneumopathie chronique obstructive avec bronchospasmes (voir rubrique 4.4).
- maladie artérielle périphérique avec symptômes au repos.
- traitement associé intraveineux au vérapamil, diltiazem ou à d'autres antiarythmiques (voir rubrique 4.5).
- Acidose métabolique.
- Phéochromocytome non traité.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque sévère, d'une carence en sels ou d'hypovolémie, les personnes âgées ou les patients présentant une faible pression artérielle de base doivent être surveillés approximativement 2 heures après la première dose ou après une augmentation de la dose pour risque d'hypotension. Une hypotension secondaire à une vasodilatation excessive doit

d'abord être traitée par une diminution de la dose de diurétiques. Si les symptômes persistent, la dose de l'inhibiteur de l'ECA, quel qu'il soit, peut être réduite. La dose de carvedilol ne doit pas être à nouveau augmentée avant que l'on ait maîtrisé les symptômes résultant de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de la vasodilatation.

Insuffisance cardiaque congestive chronique

En raison de son effet inotrope négatif, le traitement par le carvedilol peut entraîner une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou une rétention hydrique, surtout pendant la phase de titration des doses. Dans de tels cas, il conviendra d'adapter les doses des autres thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque (augmentation des diurétiques) et de ne plus augmenter la dose de carvedilol jusqu'à stabilisation de l'état clinique. Occasionnellement, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de carvedilol voire, dans de rares cas, d'interrompre temporairement le traitement. Ceci n'exclut pas la possibilité de réussite d'une titration ultérieure de carvedilol. Carvedilol sera utilisé avec prudence en association avec les glycosides digitaliques étant donné que ces deux médicaments ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.5).

Surveillance de la fonction rénale en cas d'insuffisance cardiaque congestive

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée lors de l'administration de carvedilol à des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec faible pression artérielle (PA systolique < 100mmHg), une cardiopathie ischémique, une atteinte vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente.

Dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus myocardique aigu

Avant d'initier le traitement par carvedilol, l'état clinique du patient doit être stable et il doit avoir reçu un inhibiteur de l'ECA depuis au moins 48 heures, et la dose de l'inhibiteur de l'ECA doit être stable depuis au moins 24 heures.

Syndrome respiratoire obstructif chronique

Le carvedilol sera administré avec prudence aux patients souffrant d'un syndrome respiratoire obstructif chronique avec une composante bronchospastique et non traités pour cette pathologie. Le carvedilol ne sera utilisé que si son rapport bénéfice/risque est positif.

Chez les patients ayant une tendance aux bronchospasmes, des difficultés respiratoires peuvent se produire comme suite d'une éventuelle augmentation de la résistance au niveau des voies respiratoires. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance particulière lors de l'initiation et pendant la phase de titration des doses de carvedilol et la dose sera réduite au moindre signe de bronchospasme durant le traitement (voir rubrique 4.5).

Diabète

Une attention particulière est nécessaire lors de l'administration du carvedilol à des patients présentant un diabète sucré, les signes et symptômes précoces d'une hypoglycémie aiguë risquant d'être masqués ou atténués. Chez le sujet diabétique atteint d'insuffisance cardiaque chronique, l'utilisation du carvedilol peut être associée à une détérioration du contrôle de la glycémie. Une surveillance régulière de la glycémie est recommandée chez les diabétiques au moment de l'initiation du traitement par le carvedilol ou à l'augmentation de la posologie. Il peut aussi s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments hypoglycémisants ou de l'insuline (voir rubrique 4.5). D'une manière générale, les bêtabloquants peuvent augmenter la résistance à l'insuline et masquer les symptômes d'hypoglycémie. Néanmoins, de nombreuses études ont établi que les bêtabloquants vasodilatateurs tels que le carvedilol sont associés à des effets plus favorables sur la glycémie et les profils lipidiques. On a constaté que le carvedilol présente des propriétés modérées de sensibilisation à l'insuline et qu'il peut soulager certains symptômes du syndrome métabolique.

Insuffisance artérielle chronique – maladie de Raynaud

Les bêtabloquants sont aussi susceptibles de précipiter ou d'aggraver les symptômes d'insuffisance artérielle chronique périphérique. Il y a aussi un risque d'exacerbation des symptômes de la maladie de Raynaud. Étant donné le manque de données cliniques, le carvedilol ne devrait pas être administré à des patients atteints de maladie artérielle périphérique occlusive.

Thyrotoxicose

Le carvedilol, comme d'autres agents β -bloquants, peut masquer les symptômes de la thyrotoxicose.

Anesthésie et interventions chirurgicales majeures

La prudence est de rigueur chez les patients devant subir une intervention chirurgicale générale, en raison des effets inotropes négatifs synergiques du carvedilol et des produits anesthésiques (voir rubrique 4.5).

Bradycardie

Le carvedilol peut induire une bradycardie. Si le rythme cardiaque diminue au-dessous de 55 battements par minute, la posologie du carvedilol devra être réduite.

Hypersensibilité

Une attention particulière est nécessaire chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves ou suivant un traitement de désensibilisation, car les bêtabloquants peuvent accroître la sensibilité aux allergènes ainsi que la gravité des réactions anaphylactiques. Il est possible que ces patients ne réagissent pas à la dose habituelle d'épinéphrine utilisée pour traiter de telles réactions allergiques.

Risque de réaction anaphylactique

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

Psoriasis

L'administration de carvedilol aux patients ayant des antécédents de psoriasis associés à un traitement par des bêtabloquants ne doit être décidée qu'après examen du rapport bénéfice/risque.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (par ex. : sildénafil, tadalafil, vardénafil) et carvedilol peut entraîner de l'hypotension symptomatique chez certains patients. Afin de réduire au maximum le risque de développer de l'hypotension posturale, le patient doit être stable sous sa thérapie par les alphabloquants avant de commencer l'utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (voir rubrique 4.5).

Antagonistes calciques

Le contrôle régulier de l'électrocardiogramme et de la pression sanguine est nécessaire chez les patients recevant un traitement concomitant avec des antagonistes calciques de type vérapamil ou diltiazem ou d'autres substances antiarythmiques (voir rubrique 4.5).

Phéochromocytome

Chez les patients ayant un phéochromocytome, un traitement par alphabloquant devrait être initié préalablement à l'utilisation de tout bêtabloquant. Bien que le carvedilol possède une activité pharmacologique alpha et bêta-bloquante, il n'y a pas d'expérience de son utilisation dans ces conditions. La prudence est donc recommandée chez les patients susceptibles d'avoir un phéochromocytome.

Angor de Prinzmetal

Les bêtabloquants non sélectifs peuvent provoquer des douleurs thoraciques chez les patients ayant un angor de Prinzmetal. Bien que le carvedilol du fait de son activité alphabloquante puisse empêcher de tels symptômes, il n'existe pas d'expérience avec le carvedilol chez ces patients. La prudence est donc de rigueur en ce qui concerne l'administration du carvedilol chez les patients susceptibles de présenter un angor de Prinzmetal.

Lentilles de contact

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

Réactions cutanées sévères (SCAR)

De très rares cas de réactions cutanées sévères telles qu'une nécrolyse épidermique toxique (NET) et un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ont été signalés pendant le traitement par carvédilol (voir rubrique 4.8). Le traitement par carvédilol doit être définitivement arrêté chez les patients présentant des réactions cutanées sévères potentiellement attribuables au carvédilol.

Syndrome de sevrage

Le traitement par le carvédilol ne sera pas arrêté abruptement, surtout chez le patient présentant une cardiopathie ischémique.

Le carvédilol possédant une activité bêtabloquante, il y a donc lieu comme avec les bêtabloquants, de procéder à une réduction progressive de la posologie lors de l'arrêt du traitement, afin de prévenir tout risque d'aggravation de la symptomatologie coronaire. Plus particulièrement chez le patient coronarien, il faut s'assurer d'une réduction par paliers de la posologie sur une durée d'environ deux semaines lors du retrait du carvédilol.

Lactose

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

Saccharose

Kredex contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacocinétiques

Effets du carvédilol sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le carvédilol est tant un substrat qu'un inhibiteur de la glycoprotéine P. C'est pourquoi la biodisponibilité des médicaments transportés par la glycoprotéine P peut être augmentée lors de l'administration concomitante du carvédilol. De plus, la biodisponibilité du carvédilol peut être modifiée par les inducteurs ou inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Tant les inhibiteurs que les inducteurs du CYP2D6 et CYP2C9 peuvent modifier de manière stéréosélective le métabolisme systémique et/ou présystémique du carvédilol, entraînant une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques de R et S-carvédilol (voir rubrique 5.2). Quelques exemples observés chez des patients ou des personnes en bonne santé sont énumérés ci-dessous mais la liste n'est pas exhaustive.

Digoxine : après administration concomitante de carvédilol et de digoxine, les concentrations résiduelles de digoxine sont augmentées d'environ 20 %. Il a été constaté que cet effet est significativement plus important chez les hommes que chez les femmes. Une surveillance accrue des taux de digoxine est donc recommandée au moment de l'initiation, de l'ajustement ou de l'arrêt d'un traitement par le carvédilol (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine et tacrolimus : deux études menées chez des patients transplantés rénaux et cardiaques et recevant de la ciclosporine par voie orale ont montré une augmentation de la concentration plasmatique de ciclosporine après l'initiation du carvédilol. Il apparaît que le carvédilol augmente l'absorption de la ciclosporine administrée par voie orale par une inhibition de l'activité de la glycoprotéine P dans l'intestin. Dans une tentative de maintenir des concentrations thérapeutiques de ciclosporine, une réduction moyenne de 10-20 % de la dose de ciclosporine a été nécessaire. C'est pourquoi, en raison de la grande variabilité interindividuelle des taux de ciclosporine, il est

recommandé de surveiller étroitement les concentrations en ciclosporine après l'initiation du traitement par carvedilol et d'ajuster la dose de ciclosporine de manière appropriée. En cas d'administration intraveineuse de la ciclosporine, on ne s'attend pas à une interaction avec le carvedilol.

De plus, il existe des éléments indiquant une implication du CYP3A4 dans le métabolisme du carvedilol. Étant donné que le tacrolimus est un substrat de la glycoprotéine P et du CYP3A4, sa pharmacocinétique peut également être influencée par le carvedilol en raison de ces mécanismes d'interaction.

Effets d'autres médicaments et substances sur la pharmacocinétique du carvedilol

Rifampicine : Dans une étude chez 12 sujets sains, l'administration de rifampicine a réduit les concentrations plasmatiques de carvedilol d'environ 60 %, vraisemblablement par induction de la glycoprotéine P entraînant une diminution de l'absorption intestinale du carvedilol et une diminution de l'effet antihypertenseur. Une surveillance étroite de l'activité bêtabloquante est nécessaire chez les patients recevant un traitement concomitant par carvedilol et rifampicine.

Amiodarone : Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, l'amiodarone a diminué la clairance du S-carvedilol vraisemblablement par inhibition du CYP2C9. La concentration plasmatique moyenne du R-carvedilol était inchangée. Par conséquent, il existe un risque potentiel d'augmentation du bêta-blocage provoqué par une augmentation de la concentration plasmatique du S-carvedilol.

Fluoxétine et paroxétine : Dans une étude croisée, randomisée chez 10 patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'administration concomitante de fluoxétine, inhibiteur puissant du CYP2D6, a eu pour résultat une inhibition stéréosélective du métabolisme du carvedilol avec une augmentation de 77 % de l'ASC moyenne de l'énantiomère R. Toutefois, aucune différence entre les groupes traités n'a été observée en ce qui concerne les effets indésirables, la pression sanguine ou le rythme cardiaque. L'effet d'une dose unique de paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6, sur la pharmacocinétique du carvedilol a été étudié chez 12 sujets sains après administration orale unique. Malgré une augmentation significative de l'exposition au R- et S-carvedilol, aucun effet clinique n'a été observé chez ces sujets sains.

Alcool : La consommation concomitante d'alcool peut influencer l'effet antihypertenseur du carvedilol et induire différents effets indésirables. Il a été montré que la prise d'alcool provoque des effets hypotenseurs aigus pouvant renforcer la réduction de la tension artérielle induite par le carvedilol. Étant donné que le carvedilol n'est que modérément hydrosoluble mais qu'il est soluble dans l'éthanol, la présence d'alcool pourrait modifier le taux et/ou le degré d'absorption intestinale du carvedilol en augmentant sa solubilité. De plus, il a été montré que le carvedilol est partiellement métabolisé par le CYP2E1, une enzyme connue pour être à la fois stimulée et inhibée par l'alcool.

Jus de pamplemousse : Il a été montré que la consommation d'une dose unique de 300 ml de jus de pamplemousse induit une valeur 1,2 fois plus élevée de l'ASC du carvedilol, par comparaison à la consommation d'eau. Même si la pertinence clinique de cette observation n'est pas clairement établie, il est conseillé aux patients d'éviter la consommation concomitante de jus de pamplemousse, au moins tant qu'une relation dose/réponse n'est pas établie.

Interactions pharmacodynamiques

Insuline, hypoglycémiant oraux : les agents présentant des propriétés bêtabloquantes peuvent amplifier l'effet hypoglycémiant de l'insuline et des hypoglycémiant oraux. Les signes de l'hypoglycémie peuvent être masqués ou atténués (en particulier tachycardie et palpitations). Le patient diabétique sera averti et il est recommandé de renforcer la surveillance de la glycémie (voir rubrique 4.4).

Dépléteurs des catécholamines : les patients traités à la fois avec une substance ayant des propriétés bêtabloquantes et un médicament susceptible de réduire les catécholamines tels que la réserpine et les

IMAO, doivent faire l'objet d'une attention particulière en vue d'une détection précoce des signes d'hypotension et/ou de bradycardie sévère.

Digoxine : l'administration concomitante de bêtabloquants et de digoxine peut entraîner une prolongation supplémentaire du temps de conduction auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques avec effets alpha- et bêta-mimétiques : Risque d'hypertension et de tachycardie.

Antihypertenseurs : comme pour les autres agents présentant des propriétés β -bloquantes, le carvédilol peut, lors d'une administration concomitante, renforcer l'effet d'autres médicaments avec action antihypertensive (par ex. antagonistes des récepteurs α_1) ou dont l'hypotension fait partie des effets indésirables.

Ergotamine : augmentation de la vasoconstriction.

Agents bloquants neuromusculaires : augmentation du blocage neuromusculaire.

AINS, œstrogènes et corticostéroïdes : L'effet antihypertenseur du carvédilol peut être diminué chez des patients présentant une tension artérielle stabilisée qui reçoivent un traitement additionnel incluant des AINS, des œstrogènes ou des corticostéroïdes.

Antagonistes du calcium non-dihydropyridines, amiodarone ou autres antiarythmiques :

- antagonistes du calcium de type vérapamil, diltiazem : en combinaison avec le carvédilol, ces produits augmentent le risque de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et de défaillance cardiaque (synergie des effets). Des cas isolés de troubles de la conduction (dans de rares cas, associés à des altérations hémodynamiques) ont été observés en cas d'administration concomitante de carvédilol et de diltiazem. Comme avec d'autres agents ayant des propriétés bêtabloquantes, si le carvédilol doit être administré par voie orale en association avec des antagonistes calciques de type vérapamil ou diltiazem, il est recommandé de surveiller régulièrement l'ECG et la tension artérielle.
- antagonistes du calcium de type dihydropyridine : lors de l'administration simultanée de carvédilol et de dihydropyridine, une surveillance étroite du patient est requise car une hypotension grave, voire une défaillance cardiaque peuvent se manifester.
- antiarythmiques de la classe I (voie orale) : une surveillance attentive clinique est recommandée en cas de coadministration.
- antiarythmiques des classes Ia et Ic (par voie IV) : risque de dépression myocardique.
- amiodarone : en raison de l'augmentation du risque de troubles de la contractibilité et de la conduction du myocarde, une surveillance clinique renforcée s'impose.

(Voir rubrique 4.4.)

Clonidine : un traitement associant la clonidine à un agent β -bloquant peut potentialiser leurs effets hypotenseurs et bradycardisants. Cette association est dès lors déconseillée. Lorsqu'il faut mettre fin à cette association, le β -bloquant sera interrompu le premier. L'administration de clonidine sera arrêtée plusieurs jours plus tard en diminuant graduellement sa posologie.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 : l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (par ex. : sildénafil, tadalafil, vardénafil) et carvédilol peut conduire à de l'hypotension symptomatique chez certains patients (voir rubrique 4.4).

Bêtabloquants sous forme de collyre : l'utilisation concomitante du carvédilol avec d'autres bêtabloquants utilisés sous forme de collyre peut entraîner une majoration des effets indésirables bêtabloquants avec notamment un risque de bradycardie excessive.

Anesthésiques : durant l'anesthésie, une surveillance étroite des signes vitaux est recommandée en raison des risques de synergie des effets inotrope négatif et hypotenseur du carvédilol et des produits anesthésiants (voir rubrique 4.4).

Bronchodilatateurs bêta-agonistes : les bêtabloquants non-cardiosélectifs antagonisent les effets bronchodilatants des bronchodilatateurs bêta-agonistes. Une surveillance étroite des patients est recommandée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de carvédilol chez la femme enceinte.

Les bêtabloquants, réduisant les échanges à travers la barrière placentaire, peuvent provoquer une mort fœtale intra-utérine et des naissances immatures et prématurées. De plus, des effets indésirables pour le fœtus et le nouveau-né peuvent survenir (particulièrement de l'hypoglycémie et de la bradycardie). Il peut y avoir un accroissement du risque de complications cardiaques et pulmonaires pour le nourrisson dans la période post-natale.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque éventuel pour l'humain n'est pas connu.

Kredex n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le carvédilol /métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de carvédilol/métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel et les bêtabloquants peuvent provoquer des effets indésirables graves chez les nourrissons, particulièrement de la bradycardie. Les effets d'autres alpha et bêtabloquants ont inclus détresse péri- et néonatale.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Kredex ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'être humain.

L'administration de doses toxiques de carvédilol chez des rats femelles adultes a induit une diminution de la fertilité.

Voir rubrique 5.3.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

En raison de la variabilité des réactions individuelles (par ex. vertiges, fatigue), l'aptitude à conduire, à manipuler des machines ou à travailler sans appui solide peut être diminuée. De même que pour d'autres médicaments affectant la pression sanguine, les patients sous carvédilol seront invités à ne pas conduire ni à utiliser des machines en cas d'étourdissements ou de malaise. Ceci s'applique particulièrement au début du traitement ou lorsque celui-ci est modifié, après augmentation des doses, lors d'un changement de médicament ou encore en cas d'association avec l'alcool.

4.8 Effets indésirables

(a) Résumé du profil de sécurité

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

(b) Tableau des réactions indésirables

Le risque de la plupart des réactions indésirables associées au carvédilol est similaire pour toutes les indications. Les exceptions sont décrites dans la sous-section (c).

Catégories de fréquences :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100, < 1/10$

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

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

Très rare : $< 1/10\ 000$

Infections et infestations

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Anémie

Rare : Thrombocytopénie

Très rare : Leucopénie

Affections du système immunitaire

Très rare : Hypersensibilité (réaction allergique)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Prise de poids, hypercholestérolémie, détérioration du contrôle de la glycémie (hyperglycémie, hypoglycémie) chez les patients avec un diabète préexistant (voir rubrique 4.4)

Affections psychiatriques

Fréquent : Dépression, humeur dépressive

Peu fréquent : Troubles du sommeil

Affections du système nerveux

Très fréquent : Vertiges, céphalées

Fréquent : Syncope, prodromes de syncope

Peu fréquent : Paresthésie

Affections oculaires

Fréquent : Anomalies de la vision, réduction de la sécrétion lacrymale (sécheresse des yeux), irritation oculaire

Affections cardiaques

Très fréquent : Insuffisance cardiaque

Fréquent : Bradycardie, œdème, hypervolémie, rétention hydrique

Peu fréquent : Bloc auriculo-ventriculaire, angine de poitrine

Affections vasculaires

Très fréquent : Hypotension

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

Rare : Hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Rare : Congestion nasale

Affections gastro-intestinales

Rare : Sécheresse de la bouche

Fréquent : Nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales

Peu fréquent : Constipation

Affections hépatobiliaires

Très rare : Augmentation des transaminases alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST) et de la gamma-glutamyltransférase (GGT)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Réactions cutanées (e.a. exanthème allergique, dermatite, urticaire, prurit, lésions cutanées de type psoriasis ou lichen plan), alopecie

Très rare : Réactions cutanées sévères (e.a. érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4)

Affections musculosquelettiques et systémiques

Fréquent : Extrémités douloureuses

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Insuffisance rénale et anomalies de la fonction rénale chez les patients présentant une atteinte vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 4.4), trouble mictionnel

Très rare : Incontinence urinaire chez la femme

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Dysérection

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Asthénie (fatigue)

Fréquent : Douleurs

(c) Description de certaines réactions indésirables

Vertiges, syncope, céphalées et asthénie sont généralement légers et se produisent surtout au début du traitement.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou une rétention hydrique peuvent survenir pendant la phase de titration des doses de carvédilol (voir rubrique 4.4).

L'insuffisance cardiaque est un effet indésirable rapporté fréquemment, tant chez les patients traités par un placebo que chez ceux traités par le carvédilol (14,5 % et 15,4 % respectivement, chez des patients présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche après un infarctus myocardique aigu).

Une détérioration réversible de la fonction rénale a été observée lors de l'administration de carvédilol à des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec faible pression artérielle, une cardiopathie ischémique, une atteinte vasculaire diffuse et/ou une insuffisance rénale sous-jacente (voir rubrique 4.4).

Comme effet de classe, en raison de ses propriétés bêtabloquantes, il est possible qu'un diabète latent se manifeste ou qu'un diabète avéré s'aggrave et que la contre-régulation de la glycémie soit inhibée.

Le carvédilol peut provoquer une incontinence urinaire chez la femme, se résolvant à l'arrêt du traitement.

Le carvédilol peut provoquer des hallucinations.

Le carvédilol peut provoquer une transpiration importante (hyperhidrose).

Un arrêt sinusal peut survenir chez les patients prédisposés (p. ex., patients âgés ou patients avec bradycardie, dysfonctionnement du nœud sinusal ou bloc atrioventriculaire préexistants).

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes de surdosage

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

Traitement d'un surdosage

En plus des mesures générales d'assistance, les paramètres vitaux doivent être surveillés et corrigés par des soins intensifs si nécessaires. Les traitements suivants peuvent être employés :

- le patient sera placé en position de Trendelenbourg pour favoriser l'irrigation du cerveau.
- atropine : 0,5 à 2 mg i.v. (en cas de bradycardie excessive).
- glucagon : d'abord 1 à 10 mg i.v., puis 2 à 5 mg/h en perfusion continue (pour assister la fonction cardiovasculaire).
- sympathomimétiques, suivant le poids corporel et l'effet : dobutamine, isoprénaline, orciprénaline ou adrénaline. Si un effet inotrope positif est nécessaire, l'utilisation d'un inhibiteur des phosphodiesterases sera envisagée.

Si le profil de l'intoxication est dominé par la vasodilatation périphérique, la norfénéfrine ou la norépinéphrine doit être administrée avec surveillance continue de l'état circulatoire.

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

En cas de bronchospasme, des β -sympathomimétiques (en aérosol ou en i.v.) ou de l'aminophylline en i.v. (injection lente ou perfusion) doivent être donnés.

En cas de convulsions, une injection i.v. lente de diazépam ou de clonazépam est recommandée.

Symptômes d'intoxication

Remarque importante: en cas d'intoxication sévère avec des symptômes de choc, le traitement de soutien doit être suivi suffisamment longtemps car, il faut s'attendre à une prolongation de la demi-

vie d'élimination et à une redistribution du carvedilol depuis les compartiments profonds. La durée du traitement antidote dépend de l'importance du surdosage ; le traitement d'assistance doit donc être poursuivi jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents bloquant des récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques Code ATC : C07AG02.

Mécanisme d'action

Le carvedilol est un mélange racémique de deux énantiomères (*R*- et *S*-carvedilol) et il exerce une action multiple alpha et bêtabloquante. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques est associé à l'énantiomère *S* et ce blocage est non sélectif pour les récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques, alors que les deux énantiomères ont les mêmes propriétés de blocage spécifique pour les récepteurs α_1 -adrénergiques. À des concentrations élevées, le carvedilol a également une activité faible à modérée de blocage des canaux calciques. Il n'exerce aucune activité sympathomimétique intrinsèque et (comme le propranolol) il a un effet stabilisateur sur les membranes.

Effets pharmacodynamiques

En plus de ses effets cardiovasculaires résultant du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, qui sont décrits de manière plus détaillée dans la rubrique suivante, le carvedilol diminue la résistance vasculaire périphérique par un blocage sélectif des récepteurs α_1 -adrénergiques. De surcroît, son activité de blocage des canaux calciques peut augmenter le flux sanguin dans des lits vasculaires spécifiques tels que la circulation cutanée. Par son action bêtabloquante, le carvedilol réprime le système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui réduit la libération de rénine et raréfie la rétention liquidienne. Il atténue l'augmentation de la tension artérielle induite par la phényléphrine, un agoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, mais pas celle induite par l'angiotensine II.

Il a également été démontré que le carvedilol a des effets protecteurs sur les organes, résultant probablement, au moins partiellement, de propriétés supplémentaires allant au-delà de son action de blocage des récepteurs adrénergiques. Il a également de puissantes propriétés antioxydantes associées aux deux énantiomères et a une fonction d'élimination des radicaux réactifs de l'oxygène. Une diminution du stress oxydatif a été constatée au cours d'études cliniques grâce à la mesure de divers marqueurs chez des patients recevant un traitement chronique par carvedilol. De plus, il exerce des effets anti-prolifératifs sur les cellules des muscles lisses vasculaires humaines.

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

Efficacité et sécurité cliniques

Des études cliniques ont mis en évidence les résultats suivants pour le carvedilol :

Hypertension

Le carvedilol abaisse la tension artérielle chez les patients hypertendus grâce à un effet bêtabloquant combiné à une vasodilatation médiée par les récepteurs α_1 . Certaines limitations des bêtabloquants classiques ne semblent pas s'appliquer à certains bêtabloquants vasodilatateurs tels que le carvedilol. Contrairement à ce que l'on observe avec les agents bêtabloquants purs, la réduction de la tension artérielle n'est pas associée à une augmentation concomitante de la résistance périphérique totale. La fréquence cardiaque diminue légèrement. Le débit sanguin rénal et la fonction rénale sont maintenus chez les patients hypertendus. Il a été démontré que le carvedilol maintient le volume systolique et réduit la résistance périphérique totale. Le carvedilol ne compromet pas l'apport sanguin aux organes

et aux lits vasculaires distincts, incluant les reins, les muscles squelettiques, les avant-bras, les jambes, la peau, le cerveau ou l'artère carotide. L'incidence d'une froideur des extrémités et d'une fatigue rapide pendant l'activité physique est réduite. L'effet à long terme du carvédilol sur l'hypertension a été documenté au cours de plusieurs études contrôlées et réalisées en double aveugle.

Patients hypertendus atteints d'insuffisance rénale

Plusieurs études réalisées en ouvert ont montré que le carvédilol est efficace chez les patients atteints d'hypertension rénale. C'est également le cas chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou chez ceux sous hémodialyse ou ayant subi une transplantation rénale. Le carvédilol induit une réduction progressive de la tension artérielle, tant les jours de dialyse que les jours sans dialyse, et les effets hypotenseurs sont comparables à ceux qui sont observés chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Les résultats obtenus au cours d'études comparatives réalisées chez des patients sous hémodialyse ont permis de conclure que le carvédilol était plus efficace que les antagonistes calciques et mieux toléré.

Cardiopathie coronarienne

Chez les patients atteints de cardiopathie coronarienne, le carvédilol a présenté des propriétés anti-ischémiques (amélioration de la durée totale d'exercice, du délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST de 1 mm et du délai de survenue d'un angor) et anti-angineuses, qui se sont maintenues pendant un traitement à long terme. Des études de réponse hémodynamique aiguë ont démontré que le carvédilol diminue de manière significative les besoins en oxygène du myocarde et l'hyperactivité sympathique. Il diminue également la précharge (pression artérielle pulmonaire et pression capillaire pulmonaire bloquée) et la postcharge (résistance périphérique totale) du myocarde.

Insuffisance cardiaque chronique

Le carvédilol réduit significativement la mortalité et les hospitalisations et il améliore les symptômes et la fonction ventriculaire gauche chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique ischémique ou non ischémique. L'effet du carvédilol est dose-dépendant.

Patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et d'insuffisance rénale

Le carvédilol réduit la morbidité et la mortalité chez les patients dialysés ayant une cardiomyopathie dilatée, ainsi que la mortalité toutes causes confondues, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité par insuffisance cardiaque ou la première hospitalisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ayant une maladie rénale chronique légère à modérée et non dépendante de la dialyse. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo incluant un nombre élevé de patients (> 4 000) ayant une maladie rénale chronique légère à modérée plaide en faveur du traitement par carvédilol chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche avec ou sans insuffisance cardiaque symptomatique, pour réduire les taux de mortalité toutes causes confondues ainsi que les taux d'événements liés à l'insuffisance cardiaque.

Dysfonction ventriculaire suite à un infarctus aigu du myocarde

Dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo chez 1 959 patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde récent, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$ ou un index de mouvement pariétal $\leq 1,3$ (avec ou sans insuffisance cardiaque symptomatique), le carvédilol n'a pas montré de réduction statistiquement significative d'un des critères d'évaluation co-primaires : mortalité toutes causes confondues ou hospitalisation pour motif cardiovasculaire (réduction de 8 % par rapport au placebo, $p=0,297$) mais une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues de 23 % ($p=0,031$), de la mortalité toutes causes confondues ou d'infarctus du myocarde non fatal de 41 % ($p=0,014$). De plus, une analyse post-hoc a démontré que le carvédilol réduisait significativement les décès ou les hospitalisations pour un motif cardiovasculaire majeure de manière significative de 17 % ($p=0,019$).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du carvédilol chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies vu le nombre limité et la taille des études. Les études disponibles étaient spécifiquement axées sur le traitement de l'insuffisance cardiaque au sein de la population pédiatrique, dont les caractéristiques et l'étiologie diffèrent toutefois de celles de la maladie chez les adultes. Alors qu'un certain nombre d'études préliminaires et observationnelles concernant cette affection, notamment des études sur l'insuffisance cardiaque secondaire à une dystrophie musculaire, ont indiqué la possibilité d'effets bénéfiques du carvédilol, les données d'efficacité issues d'études randomisées contrôlées sont contradictoires et non concluantes.

Les données de sécurité issues de ces études indiquent que les effets indésirables étaient généralement comparables entre le groupe des patients traités par carvédilol et le groupe témoin. Néanmoins, vu le faible nombre de participants par rapport aux études réalisées chez les adultes et vu l'absence générale d'un schéma posologique optimal pour les enfants et les adolescents, les données disponibles sont insuffisantes pour établir un profil de sécurité pédiatrique pour le carvédilol. L'utilisation de carvédilol chez les patients pédiatriques constitue donc un problème de sécurité et n'est pas recommandée vu le manque d'éléments substantiels concernant les bénéfices et les risques qui y sont associés (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez des sujets sains, après l'administration orale d'une capsule de 25 mg, le carvédilol subit une absorption rapide, avec des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de 21 mg/L qui sont atteintes après environ 1,5 heure (t_{max}). Les valeurs de C_{max} présentent une corrélation linéaire par rapport à la dose. Après une administration orale, le carvédilol subit un important métabolisme de premier passage, donnant lieu à une biodisponibilité absolue d'environ 25 % chez des sujets sains de sexe masculin. Le carvédilol est un mélange racémique et l'énantiomère *S* semble être plus rapidement métabolisé que l'énantiomère *R*, avec une biodisponibilité orale absolue de 15 % pour l'énantiomère *S* et de 31 % pour l'énantiomère *R*. Les concentrations plasmatiques maximales du *R*-carvédilol sont environ 2 fois plus élevées que celles du *S*-carvédilol.

Des études *in vitro* ont révélé que le carvédilol est un substrat du transporteur d'efflux glycoprotéine P. Le rôle joué par la glycoprotéine P dans la biodisponibilité du carvédilol a également été confirmé *in vivo* chez des sujets sains.

La consommation d'aliments n'a aucun impact sur la biodisponibilité de la concentration plasmatique maximale bien que le temps pour atteindre ce maximum soit plus long.

Distribution

Le carvédilol est un composé hautement lipophile, présentant un taux de liaison aux protéines plasmatiques d'environ 95 %. Son volume de distribution est compris entre 1,5 et 2 L/kg.

Biotransformation

Chez l'homme, le carvédilol est largement métabolisé dans le foie, par oxydation et conjugaison, pour former une variété de métabolites qui sont principalement éliminés dans la bile. On a observé une circulation entéro-hépatique de la substance mère chez l'animal.

La déméthylation et l'hydroxylation au niveau de l'anneau phénol, produisent trois métabolites ayant une activité bêtabloquante. Les études précliniques ont indiqué que l'effet bêtabloquant du métabolite 4'-hydroxy-phénol est environ 13 fois plus puissant que celui du carvédilol. Par rapport au carvédilol, les trois métabolites actifs présentent une faible activité vasodilatatrice. Chez l'homme, les concentrations des trois métabolites actifs sont environ 10 fois plus faibles que celles de la substance mère. Deux des métabolites hydroxy-carbazole du carvédilol sont des antioxydants extrêmement puissants, présentant une puissance 30 à 80 fois plus élevée que celle du carvédilol.

Des études pharmacocinétique réalisées chez l'homme ont indiqué que le métabolisme oxydatif du carvédilol est stéréosélectif. Les résultats d'une étude *in vitro* indiquent que différentes isoenzymes du cytochrome P450 pourraient être impliquées dans les processus d'oxydation et d'hydroxylation, notamment les CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 et CYP1A2.

Des études réalisées chez des volontaires sains et chez des patients ont révélé que l'énantiomère *R* est principalement métabolisé par le CYP2D6. L'énantiomère *S* est principalement métabolisé par le

CYP2D6 et le CYP2C9.

Polymorphisme génétique

Les résultats d'études cliniques pharmacocinétiques réalisées chez l'homme ont révélé que le CYP2D6 joue un rôle majeur dans le métabolisme du *R*- et du *S*-carvédilol. Par conséquent, les concentrations plasmatiques du *R*- et *S*-carvédilol augmentent chez les métaboliseurs lents pour le CYP2D6. L'importance du génotype CYP2D6 sur la pharmacocinétique du *R*- et du *S*-carvédilol a été confirmé au cours d'études de pharmacocinétique de population, mais d'autres études n'ont pas confirmé cette observation. Il a été conclu que la signification clinique du polymorphisme génétique du CYP2D6 peut être limitée. Cette évaluation est également étayée par des observations indiquant que les différences au niveau des caractéristiques pharmacocinétiques qui sont secondaires au polymorphisme du CYP2D6 n'avaient aucun effet significatif sur la réponse pharmacocinétique chez des volontaires sains, et qu'il n'existait aucune association entre le génotype ou le phénotype CYP2D6 et la dose de carvédilol ou le taux d'effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Élimination

Après l'administration orale d'une dose unique de 50 mg de carvédilol, environ 60 % sont sécrétés dans la bile et éliminés dans les selles sous la forme de métabolites, dans les 11 jours. Après l'administration d'une dose orale unique, seulement environ 16 % sont excrétés dans l'urine sous la forme de carvédilol ou de ses métabolites. L'excrétion urinaire du médicament inchangé représente moins de 2 %. Après une perfusion intraveineuse de 12,5 mg chez des volontaires sains, la clairance plasmatique du carvédilol atteint environ 600 mL/min et sa demi-vie d'élimination est d'environ 2,5 heures. La demi-vie d'élimination d'une capsule de 50 mg, observée chez les mêmes individus, était de 6,5 heures, ce qui correspond en effet à la demi-vie d'absorption à partir de la capsule. Après administration orale, la clairance corporelle totale du *S*-carvédilol est environ deux fois plus élevée que celle du *R*-carvédilol.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Il a été constaté que la liaison du carvédilol aux récepteurs adrénergiques, mesurée par RIA, et la cinétique de ses énantiomères sont proportionnelles à la dose, avec une relation linéaire globale lisse entre la réponse au traitement, mesurée par une augmentation de la fréquence cardiaque à l'effort (ergométrie) et la dose exprimée en valeur logarithmique, les concentrations exprimées en valeurs logarithmiques de l'énantiomère *S*, et le taux d'occupation des récepteurs bêta1-adrénergiques. D'une manière similaire aux autres bêtabloquants, il existe une déconnexion temporelle entre l'exposition au médicament et l'effet pharmacodynamique car l'effet maximal sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle est obtenu plus tard que les concentrations plasmatiques maximales. Il a été montré que les différences métaboliques liées aux divers génotypes CYP2D6 conduisent à des variations pharmacocinétiques significatives mais n'ont aucun effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ou les effets indésirables, probablement en raison d'une compensation par des métabolites actifs et d'une relation globale concentration-effet aplatie. En fait, comme on l'a déjà souligné plus haut dans cette rubrique, les relations dose-effet et pharmacocinétique/pharmacodynamique du carvédilol sont déterminées par des interactions complexes entre la cinétique et la dynamique, le taux de liaison aux protéines et l'implication des métabolites actifs qui sont spécifiques aux énantiomères.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Enfants

Chez les enfants et les adolescents, la clairance ajustée en fonction du poids s'est avérée significativement plus élevée que chez les adultes.

Patients âgés

L'âge n'a aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du carvédilol chez les patients hypertendus.

Patients présentant une insuffisance cardiaque

Dans une étude chez 24 patients japonais atteints d'insuffisance cardiaque, la clairance du *R*- et *S*-carvédilol était significativement plus basse que celle estimée auparavant chez des volontaires sains.

Ces résultats suggèrent que la pharmacocinétique du *R*- et *S*-carvédilol est significativement modifiée par l'insuffisance cardiaque.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Chez les patients cirrhotiques, la biodisponibilité du carvédilol est 4 fois plus grande et le taux plasmatique 5 fois plus élevé que chez les sujets sains. Voir rubriques 4.3 et 4.4.

Patients présentant une insuffisance rénale

Puisque le carvédilol est principalement éliminé par les selles, une accumulation significative chez les patients atteints d'une insuffisance rénale est peu probable.

Chez les patients souffrant d'hypertension rénale, l'ASC du taux plasmatique en fonction du temps, la demi-vie d'élimination et la C_{max} ne changent pas de manière significative. L'excrétion rénale du médicament inchangé diminue chez les patients atteints d'insuffisance rénale ; les variations des paramètres pharmacocinétiques sont toutefois modestes (voir rubrique 4.2)

Le carvédilol n'est pas éliminé au cours d'une dialyse car il ne traverse pas la membrane de dialyse, probablement en raison de son taux de liaison élevé aux protéines plasmatiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Cancérogénèse

Le carvédilol n'a pas révélé d'effet cancérogène au cours des études de cancérogénèse menées chez des rats et des souris auxquels des doses pouvant atteindre respectivement 75 mg/kg/jour et 200 mg/kg/jour ont été administrées (soit 38 à 100 fois la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH]).

Mutagénèse

Le carvédilol s'est avéré être non mutagène au cours des tests in vitro et in vivo sur des mammifères et des non-mammifères.

Troubles de la fertilité

L'administration du carvédilol à des doses toxiques (≥ 200 mg/kg, ≥ 100 fois la DMRH) chez la rate adulte a produit une diminution de la fécondité (accouplement faible, moins de corps jaunes et de nidation).

Tératogénèse

Le carvédilol n'a révélé aucun effet tératogène au cours des études chez l'animal.

Des doses supérieures à 60 mg/kg ont ralenti la croissance / le développement des jeunes animaux. Des effets embryotoxiques (taux de mortalité accru après implantation), mais pas de malformations, ont été observés chez des lapins et des rats ayant reçu des doses de respectivement 75 mg/kg et 200 mg/kg (38 à 100 fois la DMRH).

Allaitement

Les études effectuées chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de carvédilol/métabolites (ainsi que d'autres β -bloquants) dans le lait. La mortalité à une semaine post-partum était augmentée chez les jeunes des rats ayant reçu des doses de 60 mg/kg/jour (10 fois la DMRH en mg/m²) et plus pendant le dernier trimestre jusqu'au jour 22 de la lactation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Kredex 6,25 mg comprimés : Lactose monohydrate, Saccharose, Povidone K25, Crospovidone type A, Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium, Oxyde de fer jaune (E172)

Kredex 25 mg comprimés : Lactose monohydrate, Saccharose, Povidone K25, Crospovidone type A, Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Kredex 6,25 mg comprimés : 3 ans

Kredex 25 mg comprimés : 5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Kredex 6,25 mg : 56 comprimés

Kredex 25 mg : 56 comprimés

Les comprimés sont contenus dans des plaquettes (alu/alu).

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Kredex 6,25 mg comprimés : BE182996

Kredex 25 mg comprimés : BE150875

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

Date de première autorisation : 18 avril 1990

Date de dernier renouvellement : 13 septembre 2013

10. DATE DE MISE à JOUR DU TEXTE - D'APPROBATION DU TEXTE

11/2023

Date d'approbation : 09/2024