Corvaton

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CORVATON 2 mg comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la molsidomine. Elle est présente à raison de 2 mg par comprimé de Corvaton.

Excipient à effet notoire : Corvaton 2 mg comprimés contient du lactose (voir rubrique 4.3.).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.
Comprimés plats, oblongs, sécables de couleur blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement prophylactique et traitement au long cours de l'angine de poitrine.
NB : Les comprimés de Corvaton ne sont pas adaptés au traitement de la crise d'angor.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes :
La posologie doit être adaptée à la sévérité des symptômes angineux et à l'évolution de l'état clinique du patient.
Faire débuter le traitement à raison de 2 mg de molsidomine 3 fois par jour (matin, midi, soir). En cas de besoin, la posologie peut être augmentée à 4 mg 3 fois par jour (matin, midi, soir).
Dans les formes sévères d'angine de poitrine, on conseille d'instituer directement le traitement à raison de 4 mg de molsidomine 3 fois par jour.

Patients âgés ou souffrant d'insuffisance rénale :
La pharmacocinétique de la molécule n'est pratiquement pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, ni chez le patient âgé. Une adaptation de la posologie n'est donc généralement pas nécessaire chez ces patients.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique :
En cas d'insuffisance hépatique, la posologie sera adaptée avec précaution ; elle pourra être plus faible que chez un sujet présentant une fonction hépatique normale.

Mode d'administration
Avaler les comprimés avec un peu d'eau, sans les croquer ni les sucer.

4.3 Contre-indications

L'administration de Corvaton est contre-indiquée en cas de :

- hypersensibilité à la molsidomine ou à l'un des excipients de Corvaton mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- insuffisance circulatoire aiguë (p. ex. choc cardiogénique);
- hypotension grave;
- infarctus myocardique aigu associé à une pression de remplissage abaissée;
- insuffisance ventriculaire gauche associée à une pression de remplissage abaissée;
- grossesse et allaitement;
- les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

L'administration concomitante d'un dérivé nitré ou d'un donneur de monoxyde d'azote et de médicaments utilisés dans les troubles de l'érection (sildénafil, vardénafil, tadalafil) est contre-indiquée en raison d'un risque d'hypotension grave secondaire à la potentialisation des effets pharmacologiques du dérivé nitré ou du donneur de NO (voir rubrique 4.5.).

De même, l'administration concomitante d'un donneur de monoxyde d'azote, sous quelque forme que ce soit, et d'un stimulateur direct de la guanylate cyclase soluble est contre-indiquée suite à un risque accru d'hypotension.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Les patients présentant un risque élevé de réaction hypotensive seront suivis plus étroitement.
- En cas d'insuffisance hépatique, la posologie sera adaptée avec précaution ; elle pourra être plus faible que chez un sujet présentant une fonction hépatique normale.

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

L'administration concomitante d'un dérivé nitré ou d'un donneur de monoxyde d'azote et de médicaments utilisés dans les troubles de l'érection (sildénafil, vardénafil, tadalafil) est contre-indiquée en raison d'un risque d'hypotension grave secondaire à la potentialisation des effets pharmacologiques du dérivé nitré ou du donneur de NO (voir rubrique 4.3.).

L'administration concomitante de molsidomine et d'agonistes de la guanylate cyclase soluble (sGC), le récepteur du monoxyde d'azote, est contre-indiquée car cette combinaison peut entraîner un risque accru d'hypotension.

On déconseillera l'association de la molsidomine avec les dérivés nitrés par voie orale. Cette association ne présente pas d'intérêt et peut s'avérer dangereuse en raison des effets hypotenseurs additifs de ces substances. Cependant, en cas de crise aiguë d'angine de poitrine, les dérivés nitrés peuvent être utilisés par voie sublinguale.

La molsidomine ne présente pas d'interactions avec la plupart des médicaments cardio-vasculaires. Elle peut être administrée avec des ß-bloquants, des antagonistes du calcium, des antihypertenseurs tels que les diurétiques et la clonidine, ou avec des anticoagulants comme les dérivés coumariniques. Cependant, en cas d'administration simultanée de médicaments hypotenseurs, l'effet de ces derniers peut-être potentialisé par la molsidomine. Il en est de même pour la prise d'alcool.

Une interaction pharmacodynamique est possible entre les donneurs de monoxide d'azote et les dérivés de l'ergot, pouvant résulter en un effet antagoniste entre ces produits. L'utilisation concomitante de molsidomine et de dérivés de l'ergot doit donc être évitée.

La molsidomine a été administrée à des sujets traités par diazépam sans qu'on ait observé d'interactions indésirables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Etant donné qu'on ne dispose actuellement pas de données suffisantes concernant l'innocuité de la molsidomine pendant la grossesse dans l'espèce humaine, on ne l'administrera pas à la femme enceinte.
Le passage de la molsidomine dans le lait maternel n'est pas connu; si le traitement s'avère indispensable en période de lactation, celle-ci sera interrompue.

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

Les patients qui présenteraient des phénomènes d'hypotension, des vertiges, des nausées ou des céphalées seront mis en garde contre la conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, qui surviennent en début de traitement. Elles s'atténuent ou disparaissent le plus souvent au cours du traitement.

Exceptionnellement, d'autres effets indésirables peuvent également survenir. Ils sont classés dans le tableau ci-dessous par fréquence selon la convention suivante : fréquents (≥1/100, < 1/10), peu fréquents (≥1/1.000, < 1/100), rares (≥1/10.000, < 1/1.000), très rares (≤ 1/10.000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

SYSTEME D'ORGANE	FREQUENCE	EFFETS INDESIRABLES
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée.	Thrombocytopénie.
Affections du système immunitaire	Très rares.	Choc anaphylactique.
Affections du système nerveux	Fréquents.	Céphalée.
	Peu fréquents.	Sensation vertigineuse.
Affections vasculaires	Fréquents.	Hypotension / Hypotension orthostatique.
	Fréquence indéterminée.	Hypotension symptomatique sévère (p.ex. avec collapsus circulatoire et choc).
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rares.	Bronchospasme.
Affections gastro-intestinales	Peu fréquents.	Nausées. Troubles gastro-intestinaux.
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Peu fréquents.	Réaction allergique cutanée.

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 professionels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:
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

La dose toxique chez l'homme n'est pas connue actuellement.

En cas de prise de doses suprathérapeutiques, des phénomènes d'hypotension peuvent se manifester sous forme de sensation de malaise, de vertiges et de syncope. Au cas où ces phénomènes se produiraient, il y a lieu de placer le patient en décubitus, jambes surélevées. On surveillera les paramètres hémodynamiques : tension artérielle et rythme cardiaque.
En cas de signes d'hypotension grave, hospitaliser le patient. On pratiquera un lavage d'estomac en cas d'ingestion orale récente. Il n'y a pas d'antidote spécifique; le traitement sera donc symptomatique et basé sur les paramètres hémodynamiques.
Il faudra utiliser des drogues inotropes positives et/ou vasoconstrictrices ou des expanseurs plasmatiques, la dose utilisée dépendant de l'état clinique du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres vasodilatateurs utilisés dans les affections cardiaques.
Code ATC : C01DX12.

Pharmacodynamie :
La molsidomine, principe actif de Corvaton, en diminuant le tonus veineux, induit un pooling veineux périphérique et par conséquent une diminution de la circulation veineuse de retour.
Il s'ensuit une réduction de la précharge, ce qui se traduit par un abaissement de la pression de remplissage du ventricule gauche, par une réduction de la tension pariétale myocardique et, par conséquent, par une diminution du volume diastolique du ventricule gauche. Ces effets diminuent la consommation myocardique d'oxygène.

D'autre part, la vasodilatation induite par la molsidomine au niveau des artères coronaires, notamment au niveau des lésions athéromateuses, augmente l'apport d'oxygène au myocarde.
Par réduction de la tension pariétale myocardique, la molsidomine assure une meilleure redistribution du flux coronarien en améliorant la perfusion des couches sous-endocardiques.
La molsidomine ne modifie pas la contractilité myocardique.
La molsidomine présente des propriétés antiagrégantes plaquettaires.

Mécanisme d'action :
Le SIN-1A, dérivé du SIN-1 et métabolite actif de la molsidomine, libère du monoxyde d'azote (NO) qui est capable d'activer directement la guanylate cyclase soluble, responsable de la formation de GMP cyclique à partir de GTP. L'augmentation du taux de GMP cyclique dans les cellules musculaires lisses vasculaires et dans les plaquettes, déclenche respectivement un effet vasodilatateur et un effet antiagrégant. Ces effets sont semblables à ceux de l'EDRF ("endothelium derived relaxing factor"). La molsidomine, précurseur du SIN-1 et du SIN-1A, constitue donc une source exogène directe de NO.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La molsidomine est une prodrogue.

Absorption
Après prise orale, l'absorption de la molsidomine est complète.

Distribution

La concentration plasmatique maximale de la molsidomine est observée entre 0.5 et 1 heure après administration d'un comprimé de Corvaton 2 mg ou 4 mg.

La liaison de la molsidomine aux protéines plasmatiques est très faible.

Biotransformation
Après absorption, la molsidomine est transformée au niveau hépatique en SIN-1, lui-même transformé rapidement au niveau sanguin et sans intervention enzymatique en SIN-1A. Le SIN-1 et le SIN-1A sont les métabolites actifs de la molsidomine. Le SIN-1A est ensuite dégradé en SIN-1C, inactif, en libérant du NO. Le mécanisme de libération du NO ne nécessite pas l'intervention de groupements thiols, ce qui pourrait justifier l'absence d'accoutumance vis-à-vis de ce processus.

Elimination
La demi-vie d'élimination de la molsidomine non transformée varie entre 1 et 3 heures après administration d'un comprimé de Corvaton 2 mg ou 4 mg tandis que celle de son métabolite SIN-1 varie entre 1 et 2 heures.
L'excrétion de la molsidomine et de ses métabolites se fait par voie rénale : 90 % de la dose administrée sont retrouvés dans l'urine sous forme de métabolites inactifs. On retrouve moins de 2 % de la molsidomine sous forme inchangée dans les urines. Il n'y a pas d'accumulation en cas d'administrations réitérées.

Pharmacocinétique chez des patients particuliers
La pharmacocinétique de la molécule n'est pratiquement pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, ni chez le patient âgé. En cas d'insuffisance hépatique, la pharmacocinétique et le métabolisme de la molsidomine sont modifiés, avec augmentation de la demi-vie d'élimination de la molsidomine et du SIN-1 et diminution de la clairance de la molsidomine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose
Crospovidone
Macrogol 6000
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Boîtes de 50 et 100 comprimés et boîtes de 100 comprimés unidoses ; sous plaquettes alu/PVC-PVDC orange.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

THERABEL PHARMA S.A.
Boulevard de l'Humanité 292
1190 Forest
BELGIQUE

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE 113897 ; LU 2006038460.

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

Date de première autorisation : 01/11/1979
Date de dernier renouvellement : 04/11/2005

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 11/2024.