

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CORVASAL 4 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Molsidomine 4,00 mg

Pour un comprimé de 320 mg.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Angor sévère, rebelle aux posologies usuelles de la molsidomine.

Les comprimés de CORVASAL ne sont pas adaptés au traitement de la crise d'angor.

4.2. Posologie et mode d'administration

Angor sévère : 1 comprimé, 3 fois par jour (soit 12 mg de molsidomine).

Un 4^{ème} comprimé peut être nécessaire dans certains angors instables rebelles (soit 16 mg de molsidomine).

La posologie efficace devra être atteinte progressivement en raison du risque de céphalées chez certains sujets.

La posologie quotidienne doit être répartie et ajustée en fonction de l'efficacité observée et du rythme d'activité du patient.

4.3. Contre-indications

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

- hypotension marquée avec état de choc.
- **Association au sildénafil** ([voir rubriques 4.5 et 4.4](#)) :
 - chez tout patient traité par la molsidomine on ne doit pas prescrire de sildénafil tant que le patient est sous l'action de la molsidomine.
 - En cas de traitement par sildénafil, la molsidomine est contre-indiquée.
Chez le patient sans antécédent coronarien présentant un premier épisode angineux au décours de l'activité sexuelle, il convient de rechercher par l'interrogatoire la prise éventuelle de sildénafil (le plus souvent, dans l'heure précédant l'activité sexuelle) et si tel est le cas de s'abstenir de tout traitement par la molsidomine.
D'une façon générale, d'après les données disponibles, le délai à respecter avant d'administrer de la molsidomine à un patient exposé au sildénafil n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'allaitement ([voir rubrique 4.6](#)).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Association de la molsidomine au sildénafil :

L'association de la molsidomine au sildénafil risque d'entraîner une chute importante et brutale de la pression artérielle pouvant être notamment à l'origine d'une lipothymie, d'une syncope ou d'un accident coronarien aigu (voir rubrique 4.5 et rubrique 4.3).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi

Une légère baisse de la pression artérielle est habituelle sous molsidomine. Une certaine prudence est nécessaire chez les malades hypotendus, en particulier chez les sujets âgés et/ou hypovolémiques (déplétion hydrosodée aiguë ou chronique) et chez les patients déjà traités par une substance vaso-dilatatrice.

Une posologie progressive est recommandée en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Dénuée de tout effet dépresseur myocardique, la molsidomine peut être associée aux bêta-bloquants. Elle est dépourvue d'effet sur le tissu de conduction.

La substitution aux dérivés nitrés retard est plus logique que l'association, en raison d'une action commune sur la précharge.

Il n'est pas logique d'associer la molsidomine avec les dérivés nitrés d'action prolongée dans la mesure où leur mécanisme d'action est similaire.

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

Associations contre-indiquées

+ Sildénafil

Risque d'hypotension importante (effet synergique) pouvant aggraver l'état d'ischémie myocardique et provoquer notamment un accident coronarien aigu.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la molsidomine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la molsidomine pendant la grossesse.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé en raison de l'absence de données de passage dans le lait.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Des céphalées habituellement modérées et une légère baisse tensionnelle peuvent apparaître en début de traitement. Les céphalées régressent en général spontanément en quelques jours. Ces effets peuvent être majorés par la prise simultanée d'autres vaso-dilatateurs. Une posologie progressive permet d'en réduire la fréquence.

Exceptionnellement, ont été signalés une hypotension orthostatique, des troubles digestifs, des vertiges ou un prurit.

4.9. Surdosage

Une hypotension importante peut être combattue par la mise du patient en décubitus, tête déclive, avec surélévation des membres inférieurs et au besoin par une perfusion intraveineuse de sérum isotonique ou de tout autre moyen d'expansion volémique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

AUTRE VASODILATATEUR EN CARDIOLOGIE, Code ATC: **C01DX12(C : système cardiovasculaire)**.

La molsidomine est la première représentant d'une nouvelle famille d'antiangoreux, les sydnonimines.

Chez l'animal

La molsidomine augmente la capacitance veineuse de manière durable induisant ainsi une réduction du retour veineux. La pression artérielle systémique a tendance à s'abaisser et ce phénomène joint à la réduction du retour veineux entraîne une diminution de la tension pariétale du ventricule gauche et donc de la consommation d'oxygène du myocarde.

Par ailleurs, il provoque une redistribution du sang de l'épicarde vers l'endocarde, et ce tout particulièrement au niveau des zones ischémiques.

Il induit une relaxation de la fibre vasculaire lisse, et entraîne ainsi une dilatation des gros troncs épicardiques.

Aux doses thérapeutiques la molsidomine n'affecte pas l'inotropisme et n'augmente que peu ou pas la fréquence cardiaque en dépit du léger abaissement des résistances périphériques.

La molsidomine n'agit pas sur les conductances calciques et est dépourvue d'effet sur le système nerveux végétatif.

La molsidomine exerce chez l'animal des propriétés antithrombotiques au niveau coronaire et est capable de limiter la taille de l'infarctus expérimental.

In vitro, l'action de la molsidomine se situe à deux niveaux :

- fibre musculaire lisse :
 - relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire ;
 - sans transformation métabolique préalable faisant intervenir la cystéine, ce qui n'expose pas au phénomène de tachyphylaxie ou d'échappement thérapeutique ;
 - s'accompagnant d'une augmentation du taux de GMP cyclique
- plaquette :
inhibition des phases précoces de l'activation plaquettaire avec pour conséquence une diminution de la sécrétion (ou de la synthèse) des principaux agents proagrégants et/ou vasoconstricteurs plaquettaires (sérotonine, PAF acéther, thromboxane) sans modification de la sécrétion endothéliale de prostacycline, vasodilatatrice et antiagrégante.

Ces actions sont analogues à celles qui ont été décrites pour le radical NO, l'un des principaux facteurs relaxants libérés par l'endothélium vasculaire (EDRF). Elles sont vraisemblablement dues à la libération directe de ce radical au cours des biotransformations subies par la molsidomine.

Ces propriétés pharmacologiques sont retrouvées chez l'homme. Elles expliquent que la molsidomine prévienne les manifestations de l'angor d'effort ou de repos.

La molsidomine est un donneur de NO (monoxyde d'azote). Le monoxyde d'azote stimule la formation de GMP cyclique ; il en résulte une diminution des taux de calcium intracellulaire et une relaxation vasculaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption intestinale de la molsidomine est rapide et quasi complète chez l'homme : des taux sériques détectables sont obtenus entre la 5^{ème} et la 10^{ème} minute qui suivent l'administration et 90% de la dose ingérée traversent la barrière intestinale. La résorption sublinguale montre la même cinétique.

La biodisponibilité élevée sans grandes variations interindividuelles est expliquée par l'absence d'inactivation au premier passage hépatique. La molsidomine est transformée au niveau du foie en ses métabolites actifs (SIN-1, SIN-1A), eux mêmes secondairement métabolisés en composés inactifs. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 à 60 minutes.

La demi-vie de la molsidomine non transformée varie entre 1 et 2 heures, celle de ces métabolites entre 4 et 5 heures. Elle reste inchangée en cas d'insuffisance rénale et augmente en cas d'insuffisance hépato-cellulaire.

La fixation protéique de la molsidomine est très faible, inférieure à 10%.

L'élimination de la molsidomine et de ses métabolites se fait par voie rénale : 90% de la dose ingérée sont retrouvés dans les urines, la majorité dans les 24 premières heures. L'excrétion biliaire est faible. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique ou tissulaire en cas d'administration répétée.

Il existe une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques et l'effet pharmacologique.

L'action de la molsidomine se manifeste en 20 minutes par voie orale ; par voie sublinguale, elle apparaît dès la 10^{ème} minute avec la même intensité.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, crospovidone, stéarate de magnésium, macrogol 6000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE

1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND

75014 PARIS

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

- 330 359-2: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 362 722-5: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 556 260-7: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CORVASAL 4 mg, comprimé

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Molsidomine 4,00 mg

Pour un comprimé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire: lactose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Boîtes de 30, 90 ou 100.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

SANOFI-AVENTIS FRANCE
1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

Exploitant

SANOFI-AVENTIS FRANCE
1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

Fabricant

Sans objet

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CORVASAL 4 mg, comprimé

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

SANOFI-AVENTIS FRANCE

Exploitant

SANOFI-AVENTIS FRANCE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

CORVASAL 4 mg, comprimé

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE CORVASAL 4 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CORVASAL 4 mg, comprimé ?
3. COMMENT PRENDRE CORVASAL 4 mg, comprimé ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER CORVASAL 4 mg, comprimé ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

1. QU'EST-CE QUE CORVASAL 4 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

AUTRE VASODILATATEUR EN CARDIOLOGIE.

Indications thérapeutiques

Ce médicament est un antiangineux.

Ce médicament est préconisé dans le traitement de l'angine de poitrine sévère.

CORVASAL n'est pas un médicament adapté au traitement de la crise d'angine de poitrine.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CORVASAL 4 mg, comprimé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- Hypotension artérielle importante avec état de choc.
- Association au VIAGRA (sildénafil) (médicament traitant les troubles de l'érection) :
 - Si vous êtes actuellement traité par la molsidomine, le sildénafil ne doit pas être utilisé.
 - En cas de traitement par sildénafil, la molsidomine ne doit pas être utilisée.

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'allaitement ([voir Grossesse et allaitement](#)).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Mises en garde

- L'association de la molsidomine au VIAGRA (sildénafil) risque de provoquer une chute importante et brutale de la pression artérielle pouvant entraîner une lipothymie (*malaise passager*), une syncope ou un accident cardiaque.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

Précautions d'emploi

Une légère diminution de la tension artérielle est habituelle sous molsidomine. Ce médicament doit être utilisé avec précaution en cas de tension artérielle basse, ainsi que chez les sujets âgés, en cas d'hypovolémie (*diminution du volume total de sang*), et chez les sujets déjà traités par une substance vaso-dilatatrice.

En cas d'insuffisance hépatique il est recommandé d'augmenter la posologie de manière progressive.

Il n'est pas logique d'associer la molsidomine avec les dérivés nitrés retard, dans la mesure où leur mécanisme d'action est similaire.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, notamment avec le VIAGRA (sildénafil), IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre.

L'allaitement est déconseillé au cours du traitement.

D'UNE FAÇON GENERALE, IL CONVIENT AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT, DE TOUJOURS PREVENIR VOTRE MEDECIN OU VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MEDICAMENT.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Sans objet.

Liste des excipients à effet notoire

Liste des excipients à effet notoire: lactose.

3. COMMENT PRENDRE CORVASAL 4 mg, comprimé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie/Mode d'administration

La posologie recommandée est de 1 comprimé 3 fois par jour ; dans certains cas d'angine de poitrine, la posologie peut être augmentée à 4 comprimés par jour soit 16 mg de molsidomine par jour.

La posologie quotidienne doit être répartie et ajustée en fonction de chaque cas.

Voie orale.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Sans objet.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Sans objet.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, CORVASAL 4 mg, comprimé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

- maux de tête et légère baisse de la pression artérielle en début de traitement. Ces effets régressent spontanément en quelques jours ;
- exceptionnellement : hypotension orthostatique (*chute de la tension artérielle lors du passage à la position debout pouvant s'accompagner de vertiges*), troubles digestifs, démangeaisons.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER CORVASAL 4 mg, comprimé ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser CORVASAL 4 mg, comprimé après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Conditions de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient CORVASAL 4 mg, comprimé?

La substance active est:

Molsidomine 4,00 mg

Pour un comprimé.

Les autres composants sont :

Lactose monohydraté, crospovidone, stéarate de magnésium, macrogol 6000.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que CORVASAL 4 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé. Boîte de 30, 90 ou 100.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

SANOFI-AVENTIS FRANCE

1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

Exploitant

SANOFI-AVENTIS FRANCE

1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

Fabricant

FAMAR L'AIGLE

Z.I N°1
ROUTE DE CRULAI
61300 L'AIGLE

ou

SANOFI AVENTIS S.A.

CRTA C-35 (LA BATLLORIA-HOTALRIC) KM 63,09
17404 RIELLS I VIABREA
ESPAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.