

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cedocard 5 mg comprimés
Cedocard 20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé de Cedocard 5 mg contient: 5 mg de dinitrate d'isosorbide
1 comprimé de Cedocard 20 mg contient: 20 mg de dinitrate d'isosorbide

Excipient à effet notoire:

Cedocard 5 mg: Chaque comprimé contient 150 mg de lactose monohydraté.
Cedocard 20 mg: Chaque comprimé contient 135 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Cedocard 5 mg comprimés: voie sublinguale et voie orale.
Les comprimés de Cedocard 5 mg sont des comprimés ronds blancs avec une barre de sécabilité sur une face, imprimés sur une face avec "CC".

Cedocard 20 mg comprimés: voie orale.
Les comprimés de Cedocard 20 mg sont des comprimés ronds bleus avec une barre de sécabilité sur une face, imprimés sur une face avec "CC".

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

* Cedocard 5 mg comprimés

- Prophylaxie de la crise d'angor (voie sublinguale ou orale).
- Traitement de la crise d'angor (voie sublinguale).

* Cedocard 20 mg comprimés (voie orale)

- Prophylaxie et traitement d'entretien de l'angor.
- Insuffisance cardiaque aiguë et chronique, en association avec les digitaliques et/ou les diurétiques si nécessaire.

Cedocard est indiqué pour une utilisation chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

* Angor

- Traitement de la crise aiguë: *voie sublinguale* : laisser fondre 1 à 2 comprimés de Cedocard 5 mg sous la langue.
- Prévention d'une crise imminente ou prévisible : *voie sublinguale* : laisser fondre 1 ou 2 comprimés de Cedocard 5 mg sous la langue ou *voie orale* : 1 comprimé de Cedocard 20 mg à avaler avec un peu d'eau, sans mâcher.
- Prophylaxie et traitement d'entretien : *voie orale* : prendre 3 à 4 fois par jour 1 à 2 comprimés de Cedocard 20 mg à avaler avec un peu d'eau, sans mâcher.

**Insuffisance cardiaque*

La posologie dépend de la sévérité de l'affection. Pour dépister de rares réactions hypotensives, on administrera d'abord de faibles dosages. Ensuite la posologie sera progressivement augmentée en fonction de l'évolution clinique. Les doses usuelles sont de 1 à 2 comprimés de Cedocard 20 mg toutes les 4 à 6 heures.

Lors de la prise de 2 à 4 comprimés par jour, un intervalle d'au moins 12 heures sans prise doit être observé toutes les 24 heures.

Les comprimés peuvent être associés à une médication cardiotonique et/ou diurétique si nécessaire.

Populations particulières

Personnes âgées

Il n'y a pas de données démontrant qu'un ajustement de la dose est nécessaire chez les patients âgés.

Patients présentant une insuffisance rénale

La présence d'une insuffisance rénale n'a pas d'effet significatif sur l'élimination du dinitrate d'isosorbide ou de ses métabolites. Bien que l'on ne dispose d'aucune donnée pharmacodynamique, il semble qu'il ne soit pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Dans une étude, les concentrations plasmatiques de dinitrate d'isosorbide étaient significativement plus élevées chez cinq des sept patients avec cirrhose hépatique par rapport aux patients sans atteinte hépatique. Chez les patients présentant des troubles sévères de la fonction hépatique, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie.

Patients pédiatriques

La sécurité et l'efficacité du dinitrate d'isosorbide n'ont pas été établies chez l'enfant.

Mode d'administration

**Important :*

- Seul le Cedocard 5 mg peut être utilisé par voie sublinguale ou orale.
- Pour les dérivés nitrés pris par voie sublinguale (Cedocard 5 mg), il est recommandé, autant que possible, de les prendre en position couchée ou assise.
- La voie orale est impérative pour le Cedocard 20 mg comprimés.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser Cedocard en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés nitrés ou à l'un des excipients de Cedocard mentionnés à la rubrique 6.1.
- Problèmes circulatoires aigus (choc, collapsus)
- Choc cardiogénique (sauf si la prise de mesures adéquates permet de maintenir une pression télédiastolique suffisante)
- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive
- Péricardite constrictive
- Tamponnade cardiaque
- Hypotension sévère (tension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg)
- Hypovolémie sévère
- Pendant une thérapie par dérivés nitrés, ne pas utiliser des inhibiteurs de la phosphodiesterase (p. ex. sildénafil, vardénafil, tadalafil) (voir rubriques 4.4 et 4.5)

- Le riociguat, une molécule activatrice de la guanylate cyclase soluble, ne peut être utilisé pendant la thérapie par nitrate (voir rubrique 4.5)
- Anémie sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cedocard ne peut être utilisé qu'avec une prudence particulière et sous contrôle médical étroit en cas de :

- Tensions artérielles diastoliques faibles, p. ex. en cas d'infarctus aigu du myocarde, d'altération de la fonction ventriculaire gauche (insuffisance ventriculaire gauche). Une diminution de la tension artérielle systolique en-dessous de 90 mmHg doit être évitée.
- Sténose aortique et/ou sténose mitrale
- Maladies s'accompagnant d'une augmentation de la pression intracrânienne (même si, à ce jour, une augmentation supplémentaire de la pression intracrânienne n'a été observée qu'après l'administration de doses élevées de nitroglycérine par voie I.V.).
- Dysfonction orthostatique
- Hypothyroïdie
- Malnutrition
- Affection hépatique ou rénale sévère
- Hypothermie.

Il existe un risque d'anomalies intracardiaques soudaines lorsque le dinitrate d'isosorbide est utilisé chez des patients présentant de graves dommages myocardiques.

La tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées, et la dose doit être adaptée en fonction de la réponse du patient.

On décrit le développement d'une tolérance (diminution d'efficacité) et d'une tolérance croisée à d'autres composés nitrés (diminution de l'effet d'un traitement antérieur par un autre nitré). Afin de prévenir une diminution ou une perte d'efficacité, il convient d'éviter un traitement continu par des posologies élevées et il est conseillé de respecter quotidiennement une période d'au moins 12 heures sans administration.

Dans tous les cas, il est conseillé de débiter le traitement avec une faible posologie afin de détecter d'éventuelles réactions hypotensives, qui surviennent rarement.

La consommation d'alcool doit être évitée durant le traitement, car elle peut renforcer l'effet hypotenseur de Cedocard (voir rubrique 4.5). Le dinitrate d'isosorbide peut se comporter comme un antagoniste physiologique de l'acétylcholine, de l'histamine et de la noradrénaline (norépinéphrine).

Pour les dérivés nitrés pris par voie sublinguale (Cedocard 5 mg comprimés), il est recommandé, autant que possible, de les prendre en position couchée ou assise.

Lors de l'arrêt brutal d'un traitement chronique, il existe un risque d'angor grave.

Avertir les patients recevant un traitement d'entretien par Cedocard qu'ils ne peuvent pas utiliser des produits contenant un inhibiteur de la phosphodiesterase (p. ex. sildénafil, vardénafil, tadalafil).

De plus, il est préférable de ne pas interrompre un traitement par Cedocard pour prendre des produits contenant un inhibiteur de la phosphodiesterase (p. ex. sildénafil, vardénafil, tadalafil), vu le risque accru de crises d'angor (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Ne pas administrer un traitement aigu par dinitrate d'isosorbide (I.V. ou comprimés) chez les patients ayant pris des inhibiteurs de la phosphodiesterase (p. ex. sildénafil, vardénafil, tadalafil) au cours de l'intervalle de 24 heures (48 heures pour le tadalafil).

Avertir les patients sous traitement aigu par dinitrate d'isosorbide qu'ils ne peuvent pas utiliser des produits contenant un inhibiteur de la phosphodiesterase (p. ex. sildénafil, vardénafil, tadalafil) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Hypoxémie

La prudence s'impose chez les patients présentant une hypoxémie et un déséquilibre du rapport ventilation/perfusion à la suite d'une maladie pulmonaire ou d'une insuffisance cardiaque ischémique. En tant que vasodilatateur puissant, Cedocard pourrait entraîner une perfusion accrue de zones mal ventilées, aggravant ainsi le déséquilibre du rapport ventilation/perfusion et faisant davantage baisser la pression artérielle partielle en oxygène.

Vu la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué chez 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).

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

La prise concomitante de médicaments ayant des propriétés hypotensives comme les bêta-bloquants, les antagonistes du calcium, les vasodilatateurs, les inhibiteurs de l'ECA, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, l'alcool, etc., peut potentialiser l'effet hypotenseur de Cedocard. Ceci peut également survenir avec des neuroleptiques et des antidépresseurs tricycliques.

L'effet hypotenseur de Cedocard va également augmenter lors de la prise d'inhibiteurs de la phosphodiesterase (ex. sildénafil, vardénafil, tadalafil) (voir rubriques 4.3 et 4.4). Etant donné que ceci peut mener à des complications cardiovasculaires pouvant être fatales, les patients à qui on administre du Cedocard ne peuvent pas prendre d'inhibiteurs de la phosphodiesterase (ex. sildénafil, vardénafil, tadalafil).

Les patients ayant récemment pris des inhibiteurs de la phosphodiesterase (p. ex. sildénafil, vardénafil, tadalafil) ne peuvent recevoir aucun traitement aigu par Cedocard, au cours des 24 heures suivantes dans le cas du sildénafil et du vardénafil ou au cours des 48 heures suivantes dans le cas du tadalafil.

L'utilisation de Cedocard avec le riociguat, une molécule activatrice de la guanylate cyclase soluble, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3), car cette concomitance pourrait provoquer une hypotension.

De plus, des rapports suggèrent que l'administration concomitante de Cedocard et de dihydro-ergotamine augmente le taux sanguin de dihydro-ergotamine et par conséquent, également son action hypertensive.

Les nitrés peuvent, si nécessaire, être administrés en même temps que les diurétiques, les digitaliques et autres vasodilatateurs dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.2).

La saproptérine contient l'ingrédient pharmaceutique actif tétrahydrobioptérine (BH4). La BH4 est un cofacteur de la synthèse du NO. La prudence s'impose en cas d'utilisation simultanée de médicaments contenant de la saproptérine avec tous les agents induisant une vasodilatation via leur influence sur le métabolisme ou l'action du monoxyde d'azote (NO), y compris les donneurs classiques de NO tels que le trinitrate de glycéryle (GTN), le dinitrate d'isosorbide (ISDN), le mononitrate d'isosorbide, etc.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet du Cedocard sur la fertilité humaine.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 issues de grossesses) sur l'utilisation du dinitrate d'isosorbide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cedocard pendant la grossesse.

Allaitement

On ne dispose que de données insuffisantes pour établir le risque encouru par les nourrissons en cas d'administration pendant l'allaitement. Les données démontrent que les dérivés nitrés sont excrétés dans le lait maternel et qu'ils peuvent provoquer une méthémoglobinémie chez les nourrissons. On ignore la quantité de dinitrate d'isosorbide et de ses métabolites excrétée dans le lait maternel.

Par conséquent, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Cedocard en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

Cedocard peut influencer la capacité de réaction du patient (entre autres hypotension et vertiges) et ceci certainement en cas de prise concomitante d'alcool. Le patient doit en être averti.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'effet indésirable le plus fréquent (> 10 % des patients) associé au dinitrate d'isosorbide est le mal de tête. L'incidence des céphalées diminue progressivement au fil du temps et de l'utilisation prolongée. Au début du traitement ou au moment d'une augmentation de posologie, on observe souvent une hypotension et/ou des sensations ébrieuses lors du passage à la station debout (chez 10 % des patients). Ces symptômes sont associés à des étourdissements, une somnolence, une tachycardie réflexe et une sensation de faiblesse.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables signalés pour le dinitrate d'isosorbide par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence des effets indésirables est définie de la manière suivante : 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 ($< 10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence Classe système- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	céphalées	Etourdissements, somnolence				
Affections vasculaires		Tachycardie	Augmentation des crises d'angor			
Affections cardiaques		Hypotension orthostatique	Collapsus circulatoire (s'accompagnant parfois d'une bradyarythmie et d'une			Hypotension

Fréquence Classe système- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
			syncope)			
Affections gastro-intestinales			Nausées, vomissements		Pyrosis (probablement attribuable à la relaxation sphinctérienne induite par les nitrés)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Réactions cutanées allergiques (p.ex. éruption cutanée), rougeur		Angio-oedème, syndrome de Stevens-Johnson	Dermatite exfoliative
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie				

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions hypotensives sévères ont été rapportées pour les nitrates organiques tels que des nausées, des vomissements, une agitation, une pâleur du visage et une transpiration excessive.

Hypoxémie : suite à la redistribution relative du flux sanguin vers les alvéoles hypoventilées, une hypoxémie temporaire peut survenir. En particulier chez les patients ayant une coronaropathie, cela peut donner lieu à une hypoxie myocardique.

Population pédiatrique

La sécurité du dinitrate d'isosorbide n'a pas été établie chez l'enfant.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.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

Expérience chez l'homme:

Symptômes :

- Chute de la tension ≤ 90 mm Hg
- Pâleur
- Transpiration
- Pouls faible
- Tachycardie
- Étourdissements en position debout
- Céphalées
- Asthénie
- Vertiges
- Nausées
- Vomissements
- Diarrhée
- Une méthémoglobinémie a été rapporté chez des patients prenant d'autres nitrates organiques. Pendant la biotransformation du mono nitrate d'isosorbide, des ions nitrites sont libérés, ce qui peut induire une méthémoglobinémie et une cyanose avec, ultérieurement, tachypnée, oppression, perte de conscience et arrêt cardiaque. Il ne peut être exclu qu'un surdosage de dinitrate d'isosorbide puisse causer cet effet secondaire.
- A des doses très élevées, la pression intracrânienne peut augmenter. Ceci peut mener à des symptômes cérébraux.

Procédure générale :

- Arrêt de l'utilisation du médicament
- Procédures générales en cas d'hypotension liées aux nitrates
 - Le patient doit rester en position horizontale - tête basse et jambes surélevées.
 - Administrer de l'oxygène
 - Augmenter le volume plasmatique (i.v. liquides)
 - Traitement spécifique du choc (faire admettre le patient dans une unité de soins intensifs !).

Procédure spéciale :

- Augmentation de la tension si elle est très basse.
- Administration supplémentaire de norépinéphrine HCl ou autre vasoconstricteur. L'utilisation d'épinéphrine fera ici probablement plus de mal que de bien.
- Des vasopresseurs ne peuvent être administrés qu'aux patients qui ne réagissent pas à une réanimation liquidienne adéquate
- Traitement de la méthémoglobinémie:
 - Thérapie de réduction avec, au choix, la vitamine C, le bleu de méthylène ou le bleu de toluidine
 - Administration d'oxygène (si nécessaire)
 - Initier une ventilation artificielle
 - Hémodialyse (si besoin). L'hémodialyse n'est pas efficace lors de l'élimination du dinitrate d'isosorbide

En cas de signes de collapsus respiratoire et d'arrêt circulatoire, appliquer immédiatement les mesures de réanimation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vasodilatateur utilisé dans les affections cardiaques, code ATC : C01D A08

Mécanisme d'action

Comme tous les nitrates organiques, le dinitrate d'isosorbide agit comme donneur de monoxyde d'azote (=NO). Le NO provoque une relaxation du tissu musculaire lisse par stimulation de la guanylate cyclase et par l'augmentation de la concentration intracellulaire en GMPc qui en résulte. Une protéine kinase dépendante de la GMPc s'en trouve activée, ce qui résulte en une modification de la phosphorylation de différentes protéines des cellules musculaires lisses. Ceci mène finalement à une déphosphorylation des chaînes légères de myosine et à une diminution de la contractilité.

Propriétés pharmacodynamiques

Le dinitrate d'isosorbide, la substance active du Cedocard, appartient au groupe des nitrates organiques et provoque une relaxation du tissu musculaire lisse suite à laquelle se produit une vasodilatation.

Le dinitrate d'isosorbide dilate les coronaires, diminue la précharge du cœur par dilatation du réseau veineux et dans une moindre mesure la postcharge par dilatation du réseau artériel et/ou artériolaire. La consommation d'oxygène du muscle cardiaque s'en trouve réduite. Ces propriétés sont également responsables de la limitation de la zone ischémique lorsqu'une oblitération des coronaires survient.

En cas d'*angine de poitrine*, l'efficacité clinique du Cedocard se manifeste par une réduction de la fréquence des crises, une normalisation ou une amélioration des perturbations ischémiques à l'ECG et une meilleure tolérance à l'effort.

En cas d'*insuffisance cardiaque*, Cedocard provoque par dilatation veineuse, une diminution des pressions de remplissage ventriculaire avec comme conséquence un allègement des conditions de travail du cœur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Biotransformation

Le dinitrate d'isosorbide pris par voie orale est rapidement et complètement résorbé au niveau du tractus digestif après administration orale. Il est métabolisé au niveau hépatique par la Glutathion-S-Transférase. Les principaux métabolites sont le 2-mononitrate d'isosorbide et le 5-mononitrate d'isosorbide. Les mononitrates sont métabolisés plus lentement que le dinitrate d'isosorbide : la demi-vie de distribution du dinitrate d'isosorbide administré par voie intraveineuse est de 10 minutes. La demi-vie terminale du dinitrate d'isosorbide administré par voie intraveineuse est de 1 heure. Le dinitrate d'isosorbide est métabolisé en 2-mononitrate d'isosorbide et en 5-mononitrate d'isosorbide, dont la demi-vie respective est de 1,5 à 2 heures et 4 à 6 heures. Les mononitrates ont le même mode d'action que le dinitrate d'isosorbide.

Élimination

L'élimination du dinitrate d'isosorbide et de ses métabolites se fait par les urines, sous forme de dérivés inactifs.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité chronique réalisées avec des rats et des chiens ont révélé des effets toxiques, tels que des symptômes au niveau du système nerveux central et une augmentation de poids du foie, lorsque le dinitrate d'isosorbide était administré à des doses élevées, non pertinentes chez l'homme. Les autres données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité aiguë, de fertilité, des fonctions de reproduction, de développement, de mutagenicité et de cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cedocard 5 mg comprimés : talc, stéarate de magnésium, lactose, amidon de pomme de terre, amidon de maïs.

Cedocard 20 mg comprimés : talc, stéarate de magnésium, lactose, amidon de pomme de terre, amidon de maïs, bleu patenté V (E131).

6.2 Incompatibilités

Jusqu'à présent aucun cas d'incompatibilité n'a été rapporté.

6.3 Durée de conservation

Cedocard 5 mg et 20 mg comprimés: 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cedocard 5 mg comprimés :

Conditionnement de 60 et 180 comprimés blancs dans une plaquette Alu/PVC; conditionnement clinique (unit-dose) de 180 comprimés.

Cedocard 20 mg comprimés :

Conditionnement de 100 comprimés bleus dans une plaquette Alu/PVC; conditionnement clinique (unit-dose) de 100 comprimés.

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

Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique:

Cedocard 5 mg comprimés: BE025566

Cedocard 20 mg comprimés: BE115166

Luxembourg:

Cedocard 5 mg comprimés: 2006088977

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

Date de première autorisation :

Cedocard 5 mg comprimés: 21/01/1969

Cedocard 20 mg comprimés: 02/01/1980

Date de dernier renouvellement: 13/06/2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2025

Approbation : 11/2025