



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

CARTEOL 1 POUR CENT, collyre

1 flacon compte-gouttes polyéthylène basse densité (PEBD) de 3 ml (CIP : 34009 343 807 9 2)

CARTEOL 2 POUR CENT, collyre

1 flacon compte-gouttes polyéthylène basse densité (PEBD) de 3 ml (CIP : 34009 343 809 1 4)

CARTEOL LP 1%, collyre à libération prolongée

1 flacon compte-gouttes polyéthylène de 3 ml (CIP : 34009 357 889 2 4)

CARTEOL LP 2%, collyre à libération prolongée

1 flacon compte-gouttes polyéthylène de 3 ml (CIP : 34009 357 895 2 5)

CARTEOL LP 1%, collyre à libération prolongée en récipient unidose

30 récipients unidose polyéthylène basse densité (PEBD) de 0,2 ml (CIP : 34009 360 066 3 8)

CARTEOL LP 2%, collyre à libération prolongée en récipient unidose

30 récipients unidoses polyéthylène basse densité (PEBD) de 0,2 ml (CIP : 34009 360 090 1 1)

Laboratoire CHAUVIN

DCI	cartéolol
Code ATC (2014)	S01ED05 (Antiglaucomateux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - Hypertonie intraoculaire - Glaucome chronique à angle ouvert. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	CARTEOL 1 POUR CENT, collyre : 20/02/1985 (procédure nationale) CARTEOL 2 POUR CENT, collyre : 20/02/1985 (procédure nationale) CARTEOL LP 1 %, flacon : 26/10/2001 (procédure de reconnaissance mutuelle) CARTEOL LP 2 %, flacon : 25/03/2002 (procédure de reconnaissance mutuelle) CARTEOL LP 1 %, unidose : 23/10/2002 (procédure de reconnaissance mutuelle) CARTEOL LP 2 %, unidose : 23/10/2002 (procédure de reconnaissance mutuelle) <u>Rectificatifs</u> 10/12/2014 : harmonisation des RCP en ce qui concerne les effets indésirables systémiques après une administration ophtalmologique de bêta-bloquant.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	S S01 S01E S01EED S01EED05	Organes sensoriels Médicaments ophtalmologiques Anti-glaucomateux et myotiques Agents bêtabloquants cartéolol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 7 janvier 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 octobre 2010, la Commission a considéré que le SMR de CARTEOL restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Hypertonie intraoculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/04/2011 au 31/03/2014). Ces données de pharmacovigilance internationales n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées pour CARTEOL LP et concernent notamment les rubriques suivantes (cf. tableau en annexe)

- « contre-indications » : ajout de l'angor de Prinzmetal, maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques, hypotension artérielle, association à la floctafénine et au sultopride.
- « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout des maladies cornéennes dans lesquelles les bêtabloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire.
- « effets indésirables » : ajout des troubles musculaires et tissulaires et du dysfonctionnement sexuel.

Par ailleurs, l'ensemble des RCP des spécialités à base de bêta-bloquant a été harmonisé en ce qui concerne les effets indésirables systémiques après une administration ophtalmologique de bêta-bloquant (voir l'ensemble des modifications en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de CARTEOL et CARTEOL LP.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), CARTEOL a fait l'objet de 126 842 prescriptions :

- ✓ 5 367 prescriptions de CARTEOL 1% collyre ;
- ✓ 9 241 prescriptions de CARTEOL 2% collyre ;
- ✓ 25 670 prescriptions de CARTEOL LP1% collyre ;
- ✓ 23 864 prescriptions de CARTEOL LP2% collyre ;
- ✓ 35 440 prescriptions de CARTEOL LP1% collyre ;
- ✓ 27 260 prescriptions de CARTEOL LP2% collyre.

CARTEOL est majoritairement prescrit dans les glaucomes (90% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le glaucome chronique à angle ouvert et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹.

Il convient de souligner que les conservateurs présents dans les collyres multidoses peuvent induire, du fait d'une administration chronique, des effets indésirables inflammatoires conjonctivaux

¹ European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014)

et une toxicité de la surface oculaire². Actuellement, peu de collyres antiglaucomateux sans conservateur sont disponibles. Dans sa recommandation de 2009, rappelée par l'*European Glaucoma Society* (2014)¹, l'EMA conclut à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 octobre 2010, la place de CARTEOL et CARTEOL LP dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 octobre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- ▮ Le glaucome et l'hypertonie intraoculaire sont des pathologies sévères pouvant entraîner la cécité.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif des complications de la maladie.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▮ Ce médicament est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités CARTEOL et CARTEOL LP reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

² Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M. et al. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. Journal français d'ophtalmologie 2010 ; 33 : 505-24

CARTEOL LP 1% et 2% flacon	RCP du 14/05/2007	RCP au 01/09/2015
4.2 Posologie et mode d'administration	...	... <u>ajout</u> : Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou par la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.
4.3 Contre-indications	Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives Insuffisance cardiaque Choc cardiogénique Blocs auriculo-ventriculaires de second et 3^e degrés non contrôlés par pacemaker Angor de Prinzmetal Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire) Bradycardie (< 45-50 contractions par minute) Maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques Phéochromocytome non traité Hypotension artérielle Hypersensibilité au cartéolol ou aux excipients Association à la flocataféline Association au sultopride	Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. Insuffisance cardiaque Choc cardiogénique Blocs auriculo-ventriculaires de second et 3^e degrés non contrôlés par pacemaker Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire) Bradycardie sinusale Phéochromocytome non traité
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<u>Oculaires</u> La co-administration de 2 collyres bêtabloquants est déconseillée. Dans le cas où ce collyre est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet chez ces patients l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le cartéolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille. Des décollements de la choroïde, contemporains d'hypotonie oculaire, ont été rapportés après traitement chirurgical du glaucome lors de l'administration d'anti glaucomeux diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (décrit avec le timolol et l'acétazolamide). Porteurs de lentilles de contact. Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale liée d'une manière générale aux bêtabloquants. Le conservateur utilisé, le chlorure de benzalkonium, peut entraîner une irritation oculaire ; il peut se déposer sur les lentilles de contact souples et les décolorer ; par conséquent ce collyre ne doit pas être utilisé en présence de lentilles souples. Les lentilles doivent être enlevées avant l'application du collyre et ne doivent pas être remises avant un délai minimum de 15 minutes après l'utilisation de ce collyre.	<u>Oculaires</u> Autres agents bêtabloquants : L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants par voie systémique peuvent être majorés en cas d'administration de bêtabloquant topique à des patients recevant déjà un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de 2 bêtabloquants topiques n'est pas recommandée. Dans le cas où ce collyre est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet chez ces patients l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le CARTEOLOL n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille. Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (ex : timolol, acétazolamide). Porteurs de lentilles de contact. Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale liée d'une manière générale aux bêtabloquants. Le conservateur utilisé, le chlorure de benzalkonium, peut entraîner une irritation oculaire ; il peut se déposer sur les lentilles de contact souples et les décolorer ; par conséquent ce collyre ne doit pas être utilisé en présence de lentilles souples. Les lentilles doivent être enlevées avant l'application du collyre et ne doivent pas être remises avant un délai minimum

Une diminution de la sensibilité au cartéolol peut apparaître après un traitement prolongé. Il convient dans les traitements au long cours de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique.

Générales

Il convient de garder à l'esprit les mises en garde et précautions d'emploi des bêtabloquants administrés par voie générale bien que les effets systémiques des bêtabloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire.

Ce médicament ne doit généralement pas être associé avec l'amiodarone, certains antagonistes du calcium (bepridil, varapamil, diltiazem) et des bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque.

Sportifs : L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Arrêt du traitement : Ne jamais interrompre brutalement un traitement bêtabloquant par voie générale en particulier chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme cardiaque graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite. La posologie doit être diminuée progressivement c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines.

Bradycardie : Si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré : Etant donné l'effet dromotrope négatif des bêtabloquants, ceux-ci ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré.

Phéochromocytome : L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques : Chez ces sujets à risque et quand un collyre bêtabloquant est co-administré avec un bêtabloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.

Sujets diabétiques : Prévenir les malades diabétiques et renforcer en début de traitement l'auto surveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis : Des aggravations de la maladie ayant été rapportées

de 15 minutes après l'utilisation de ce collyre.

Une diminution de la sensibilité au cartéolol peut apparaître après un traitement prolongé. Il convient dans les traitements au long cours de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique.

Maladies cornéennes

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire. Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence.

Générales

Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, le chlorhydrate de cartéolol passe dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un composant bêta-adrénérique, le chlorhydrate de cartéolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bloquants bêta-adrénériques administrés par voie systémique, peuvent se produire. La fréquence de survenue des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, voir 4.2. Ce médicament ne doit généralement pas être associé avec l'amiodarone, certains antagonistes du calcium (bepridil, varapamil, diltiazem) et des bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque.

Sportifs : L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Arrêt du traitement : Ne jamais interrompre brutalement un traitement bêtabloquant par voie générale en particulier chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme cardiaque graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite. La posologie doit être diminuée progressivement c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines.

Troubles cardiaques : Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) ou d'hypotension. Le traitement par bêtabloquant doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres principes actifs doit être envisagé. Chez ces patients, une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables. En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants devront être prescrits avec prudence aux patients atteints d'un bloc auriculo-ventriculaire de 1^{er} degré.

Bradycardie : Si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

	<u>sous bêtabloquant l'indication mérite d'être pesée.</u> <u>Réactions allergiques</u> : Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère qu'elle qu'en soit l'origine en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles. <u>Anesthésie générale</u> : les bêtabloquants vont entraîner une atténuation des phénomènes réflexes sympathiques. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives peropératoires. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant. Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48h est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines. Dans certains cas le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu : chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants, en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins, l'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées. La majoration du risque anaphylactique liée à la prise de bêtabloquants devra être prise en considération. <u>Thyrotoxicose</u> : Les bêtabloquants peuvent masquer certains signes de thyrotoxicose en particulier des signes cardiovasculaires.	<u>Troubles vasculaires</u> : Les patients présentant des troubles circulatoires périphériques sévères (c'est-à-dire des formes sévères de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence. <u>Troubles respiratoires</u> : Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportées après administration de certains bêtabloquants ophtalmiques. CARTEOL LP doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et doit être administré seulement si le bénéfice semble supérieur au risque. <u>Hypoglycémie / Diabète</u> : Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêtabloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë. <u>Phéochromocytome</u> : L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle. <u>Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques</u> : Chez ces sujets à risque et quand un collyre bêtabloquant est co-administré avec un bêtabloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire. <u>Psoriasis</u> : Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant l'indication mérite d'être pesée. <u>Réactions allergiques / anaphylactiques</u> : Lors de la prise de bêtabloquants, les patients présentant un antécédent d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à une gamme d'allergènes pourraient être plus réactifs à une stimulation répétée avec ce type d'allergènes. Chez les patients susceptibles de présenter une réaction anaphylactique sévère, qu'elle qu'en soit son origine, en particulier la floctafénine, les produits de contraste iodés, lors de l'utilisation de produits anesthésiques ou au cours des traitements de désensibilisation, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance au traitement par épinéphrine aux doses usuelles. <u>Anesthésie chirurgicale</u> : Les bêtabloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit le chlorhydrate de cartéolol. Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48h est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines. Dans certains cas le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu : chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants, en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt le patient doit être protégé d'une prédominance vagale
--	--	---

		par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins, l'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées. Thyrotoxicose : Les bêtabloquants peuvent masquer certains signes de thyrotoxicose en particulier des signes cardiovasculaires.
4.5 Interactions	<u>Collyre en solution</u> : Une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline (risque de mydriase). <u>Autres médicaments</u> : Bien que les quantités de bêtabloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêtabloquants administrés par voie générale. <u>Associations contre-indiquées</u> <u>Floctafénine</u> : En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. <u>Sultopride</u> : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (tachycardie ventriculaire rapide atypique). <u>Associations déconseillées</u> <u>Amiodarone</u> : Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). <u>Antagonistes du calcium</u> (bépridil, diltiazem et vérapamil) : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association doit se faire sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement. <u>Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque</u> : Risque de majoration des effets indésirables des bêtabloquants avec notamment un risque important de bradycardie. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> <u>Anesthésiques volatils hydrogénés</u> : Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants (l'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants). En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et de toute façon éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement. <u>Anticholinestérasiques</u> : donépézil, galantamine, rivastigmine,	Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée avec du chlorhydrate de cartéolol. <u>Collyre en solution</u> : Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêtabloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante. Ainsi une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline. <u>Autres médicaments</u> : Bien que les quantités de bêtabloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêtabloquants administrés par voie générale. Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut potentiellement être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêtabloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques oraux, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'anti-arythmiques (notamment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasymphomimétiques, de guanéthidine. <u>Association déconseillée</u> <u>Amiodarone</u> : Troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). <u>Antagonistes du calcium</u> (bépridil, diltiazem et vérapamil) : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association doit se faire sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement. <u>Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque</u> : Risque de majoration des effets indésirables des bêtabloquants avec notamment un risque important de bradycardie. Fingolimod : Potentialisation de la bradycardie qui pourrait avoir une issue fatale. Les bêtabloquants sont particulièrement à risque de par leur prévention des mécanismes de compensation adrénergiques. Une telle association doit être réalisée sous surveillance clinique et ECG en continu pendant 24h après la 1^{ère} dose. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> <u>Anesthésiques volatils hydrogénés</u> : Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants (l'inhibition bêta-adrénergique peut

néostigmine, pyridostigmine, tacrine, ambénonium. Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière. Une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants du collyre en solution et une augmentation des concentrations plasmatiques du bêtabloquant ont été rapportés lors de la co-administration d'un collyre bêtabloquant en solution et de la quinidine, probablement en raison de l'inhibition du métabolisme du bêtabloquant par la quinidine (décrit pour le timolol). <u>Baclofène</u> : Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. <u>Clonidine et autres antihypertenseurs centraux</u> (alphaméthylidopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine). Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement antihypertenseur central. Eviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique. <u>Insuline, sulfamides hypoglycémiantes</u> : Tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie. Prévenir le malade et renforcer surtout au début du traitement l'autosurveillance sanguine. <u>Médicaments donnant des torsades de pointes</u> : Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments tels que : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, moxifloxacine ... Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. <u>Propafénone</u> : Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG. <u>Associations à prendre en compte</u> <u>AINS</u> (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2 : Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines	être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants). En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et de toute façon éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement. <u>Anticholinestésiques</u> : donépézil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine, tacrine, ambénonium. Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière. Une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants du collyre en solution et une augmentation des concentrations plasmatiques du bêtabloquant ont été rapportés lors de la co-administration d'un collyre bêtabloquant en solution et de la quinidine, probablement en raison de l'inhibition du métabolisme du bêtabloquant par la quinidine (décrit pour le timolol). <u>Lidocaïne</u> : Lors de son administration par voie intraveineuse, une augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne (due à la diminution de la clairance hépatique) peut entraîner la survenue d'effets indésirables cardiaques et neurologiques. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant et après l'arrêt de l'association. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne. <u>Baclofène</u> : Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. <u>Clonidine et autres antihypertenseurs centraux</u> (alphaméthylidopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine). Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement antihypertenseur central. Eviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique. <u>Insuline, sulfamides hypoglycémiantes, glinides</u> : Tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie. Prévenir le malade et renforcer surtout au début du traitement l'autosurveillance sanguine. <u>Médicaments donnant des torsades de pointes</u> : Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride, sultopride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments tels que : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, moxifloxacine ... Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.
---	---

		vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés). <u>α bloquant à visée urologique</u> : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine. Majoration de l'effet hypotenseur, risque d'hypotension orthostatique majoré. <u>Amifostine</u> : Majoration de l'effet antihypertenseur. <u>Antagonistes du calcium</u> (dihydropyridines) : Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive. <u>Antidépresseurs imipraminiques</u> (tricycliques), antipsychotiques : Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). <u>Méfloquine</u> : Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).	<u>Propafénone</u> : Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG. <u>Associations à prendre en compte</u> <u>AINS</u> (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2 : Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés). <u>α bloquant à visée urologique</u> : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine. Majoration de l'effet hypotenseur, risque d'hypotension orthostatique majoré. <u>Amifostine</u> : Majoration de l'effet antihypertenseur. <u>Dipyridamole</u> : Par voie intraveineuse, majoration de l'effet hypotenseur. <u>Antagonistes du calcium</u> (dihydropyridines) : Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive. <u>Antidépresseurs imipraminiques</u> (tricycliques), antipsychotiques : Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). <u>Méfloquine, pilocarpine</u> : Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
4.8	Effets indésirables	Comme tous les médicaments ophtalmiques à usage local, le collyre CARTEOLOL peut passer dans la circulation générale et les effets indésirables observés avec les bêtabloquants par voie orale peuvent survenir. Le chlorure de benzalkonium peut entraîner des irritations oculaires et cutanées. <u>Troubles cardiaques et vasculaires</u> Oculaires : syncope, palpitation, arythmie, bloc de branche. Systémiques : bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou aggravation d'un bloc auriculo-ventriculaire existant ; claudication, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités. <u>Troubles oculaires</u> Oculaires : signes et symptômes d'une irritation oculaire incluant une sensation légère de brûlure ou picotements en début de traitement, vision trouble, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, blépharite, kératite, diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire Systémiques : troubles visuels incluant des modifications de la	Comme d'autres médicaments ophtalmologiques appliqués localement, ce collyre bêtabloquant en solution est absorbé dans la circulation systémique et peut donc induire des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants administrés par voie systémique. L'incidence des effets indésirables médicamenteux systémiques est plus faible après administration ophtalmique qu'après administration systémique. Les effets indésirables mentionnés incluent ceux observés avec la classe des bêtabloquants ophtalmiques. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la solution de cartéolol en collyre soit pendant les essais cliniques soit après commercialisation. Les effets indésirables sont classifiés en fonction de leur fréquence, de la manière suivante : [Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 / < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1000 / < 1/100), Rare (≥ 1/10000 / < 1/1000), Très rare (< 1/10000) et Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)]. Des effets secondaires supplémentaires ont été observés avec les bêtabloquants ophtalmiques et peuvent se manifester avec CARTEOLOL L.P. <u>Troubles immunologiques</u> : Fréquence indéterminée : Réactions allergiques systémiques y compris angioedème, urticaire, éruption localisée et généralisée

	réfraction (dus à l'arrêt d'un traitement myotique dans certains cas), ptôsis, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante). Troubles gastro-intestinaux : Oculaires : dyspepsie, sécheresse buccale. Systémiques : nausées, vomissements, diarrhée, gastralgie. Troubles généraux et du site d'administration : Oculaires : fatigue, douleur thoracique. Systémiques : asthénie. Troubles immunologiques : Oculaires : lupus érythémateux disséminé. Systémique : signes et symptômes de réactions allergiques comprenant anaphylaxie, angioedème, urticaire, éruptions localisées et généralisées. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Systémiques : hypoglycémie. Troubles psychiatriques et du système nerveux : Oculaires : céphalée, vertige, aggravation des signes de myasthénie. Systémiques : dépression, insomnie, cauchemars, diminution de la libido, impuissance. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Oculaires : dyspnée, toux. Systémiques : bronchospasme (principalement chez les patients atteints d'une maladie bronchospastique préexistante). Troubles cutanés et sous-cutanés : Oculaires : alopecie. Systémiques : symptômes cutanés variés comprenant urticaire, anaphylaxie, angioedème (œdème angioneurotique), éruptions cutanées, éruptions psoriasiformes ou aggravation de psoriasis. <u>Sur le plan biologique</u> : De rares cas d'anticorps antinucléaires ont été observés, seulement exceptionnellement, accompagnés de symptômes cliniques tels que syndrome lupique qui régressent à l'arrêt du traitement.	prurit, réaction anaphylactique. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquence indéterminée Hypoglycémie. Troubles psychiatriques : Fréquence indéterminée : Insomnie, dépression cauchemars, perte de mémoire. Troubles du système nerveux : Peu fréquent : Vertige. Fréquence indéterminée Syncope, accident cérébro-vasculaire, ischémie cérébrale, aggravation des signes de myasthénie, paresthésie et céphalée. Troubles oculaires : Fréquent : Signes et symptômes d'une irritation oculaire (par exemple brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement, rougeur) hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, kératite. Fréquence indéterminée Blépharite, vision trouble et décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4), diminution de la sensibilité cornéenne, œil sec, érosion cornéenne, ptosis, diplopie. Modification réfractive (due à l'arrêt d'un traitement myotique dans certains cas). Troubles cardiaques : Fréquence indéterminée : Bradycardie, douleur thoracique, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive bloc <i>atrioventriculaire</i>, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, claudication. Troubles vasculaires : Fréquence indéterminée : Hypotension, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Fréquence indéterminée Bronchospasme (principalement chez les patients atteints d'une maladie bronchospastique pré-existante), dyspnée, toux. Troubles gastro-intestinaux : Fréquent : Dysgueusie. Fréquence indéterminée Nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales vomissements. Troubles cutanés et sous-cutanés : Fréquence indéterminée : Alopecie éruptions psoriasiformes ou aggravation de psoriasis, éruptions cutanées. Troubles musculaires et tissulaires liés : Peu fréquent : Myalgie, crampes musculaires. Fréquence indéterminée : Lupus érythémateux systémique. Système reproducteur et troubles de la poitrine : Fréquence indéterminée Dysfonctionnement sexuel, diminution de la libido, impuissance. Troubles généraux et du site d'administration : Fréquence indéterminée Asthénie/fatigue. Investigations : Rare : Apparition d'anticorps antinucléaires. [...]
--	--	---

CARTEOL LP 1% et 2% UNIDOSES	RCP du 12/08/2009	RCP au 01/09/2015
4.2 Posologie et mode d'administration	...	... <u>ajout</u> : Le passage systémique peut être réduit par une occlusion nasolacrymale ou par la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.
4.3 Contre-indications	Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives Insuffisance cardiaque Choc cardiogénique Blocs auriculo-ventriculaires de second et 3^e degrés non contrôlés par pacemaker Angor de Prinzmetal Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire) Bradycardie (< 45-50 contractions par minute) Maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques Phéochromocytome non traité Hypotension artérielle Hypersensibilité au cartéolol ou aux excipients Association à la flocatafénine Association au sultopride	Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Pathologies associées à une hyperréactivité bronchique notamment asthme ou antécédents d'asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère. Insuffisance cardiaque Choc cardiogénique Blocs auriculo-ventriculaires de second et 3^e degrés non contrôlés par pacemaker Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire) Bradycardie sinusale Phéochromocytome non traité
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<u>Oculaires</u> La co-administration de 2 collyres bêtabloquants est déconseillée. Dans le cas où ce collyre est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet chez ces patients l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le cartéolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille. Des décollements de la choroïde, contemporains d'hypotonie oculaire, ont été rapportés après traitement chirurgical du glaucome lors de l'administration d'anti glaucomeux diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (décrit avec le timolol et l'acétazolamide). Porteurs de lentilles de contact. Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale liée d'une manière générale aux bêtabloquants. Une diminution de la sensibilité au cartéolol peut apparaître après un traitement prolongé. Il convient dans les traitements au long cours de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique. <u>Générales</u> Il convient de garder à l'esprit les mises en garde et précautions d'emploi des bêtabloquants administrés par voie générale bien que	<u>Oculaires</u> Autres agents bêtabloquants : L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêtabloquants par voie systémique peuvent être majorés en cas d'administration de bêtabloquant topique à des patients recevant déjà un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de 2 bêtabloquants topiques n'est pas recommandée. Dans le cas où ce collyre est administré pour diminuer la pression intraoculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé. En effet chez ces patients l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le CARTEOLOL n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille. Des décollements de la choroïde ont été observés après chirurgie filtrante du glaucome lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (ex : timolol, acétazolamide). Porteurs de lentilles de contact. Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale liée d'une manière générale aux bêtabloquants. Une diminution de la sensibilité au cartéolol peut apparaître après un traitement prolongé. Il convient dans les traitements au long cours de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique. <u>Maladies cornéennes</u> Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent entraîner une sécheresse oculaire.

les effets systémiques des bêtabloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire. Ce médicament ne doit généralement pas être associé avec l'amiodarone, certains antagonistes du calcium (bepridil, varapamil, diltiazem) et des bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque. <u>Sportifs</u> : L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. <u>Arrêt du traitement</u> : Ne jamais interrompre brutalement un traitement bêtabloquant par voie générale en particulier chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme cardiaque graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite. La posologie doit être diminuée progressivement c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. <u>Bradycardie</u> : Si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée. <u>Bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré</u> : Etant donné l'effet dromotrope négatif des bêtabloquants, ceux-ci ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré. <u>Phéochromocytome</u> : L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle. <u>Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques</u> : Chez ces sujets à risque et quand un collyre bêtabloquant est co-administré avec un bêtabloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire. <u>Sujets diabétiques</u> : Prévenir les malades diabétiques et renforcer en début de traitement l'auto surveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs. <u>Psoriasis</u> : Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant l'indication mérite d'être pesée. <u>Réactions allergiques</u> : Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère qu'elle qu'en soit l'origine en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies	Les patients souffrant de maladies cornéennes doivent être traités avec prudence. <u>Générales</u> Comme d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, le chlorhydrate de cartéolol passe dans la circulation générale. Du fait de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le chlorhydrate de cartéolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et d'autres effets indésirables identiques à ceux rencontrés avec les agents bloquants bêta-adrénergiques administrés par voie systémique, peuvent se produire. La fréquence de survenue des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique est plus faible qu'après administration par voie générale. Pour réduire l'absorption systémique, voir 4.2. Ce médicament ne doit généralement pas être associé avec l'amiodarone, certains antagonistes du calcium (bepridil, varapamil, diltiazem) et des bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque. <u>Sportifs</u> : L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. <u>Arrêt du traitement</u> : Ne jamais interrompre brutalement un traitement bêtabloquant par voie générale en particulier chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme cardiaque graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite. La posologie doit être diminuée progressivement c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. <u>Troubles cardiaques</u> : Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple maladie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) ou d'hypotension. Le traitement par bêtabloquant doit être soigneusement évalué et un traitement avec d'autres principes actifs doit être envisagé. Chez ces patients, une surveillance doit être effectuée afin de rechercher des signes d'aggravation de ces pathologies ou des effets indésirables. En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants devront être prescrits avec prudence aux patients atteints d'un bloc auriculo-ventriculaire de 1^{er} degré. <u>Bradycardie</u> : Si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée. Troubles vasculaires : Les patients présentant des troubles circulatoires périphériques sévères (c'est-à-dire des formes sévères de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence. Troubles respiratoires : Chez les patients asthmatiques, des manifestations respiratoires pouvant aller jusqu'au décès par bronchospasme ont été rapportés après administration de certains bêtabloquants ophtalmiques.
---	---

	habituelles. <u>Anesthésie générale</u> : les bêtabloquants vont entraîner une atténuation des phénomènes réflexes sympathiques. La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives peropératoires. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêtabloquant. Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48h est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines. Dans certains cas le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu : chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants, en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins, l'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées. La majoration du risque anaphylactique liée à la prise de bêtabloquants devra être prise en considération. <u>Thyrotoxicose</u> : Les bêtabloquants peuvent masquer certains signes de thyrotoxicose en particulier des signes cardiovasculaires.	CARTEOL LP doit être administré avec prudence chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et doit être administré seulement si le bénéfice semble supérieur au risque. <u>Hypoglycémie / Diabètes</u> : Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêtabloquants sont susceptibles de masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë. <u>Phéochromocytome</u> : L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle. <u>Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques</u> : Chez ces sujets à risque et quand un collyre bêtabloquant est co-administré avec un bêtabloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire. <u>Psoriasis</u> : Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquant l'indication mérite d'être pesée. <u>Réactions allergiques / anaphylactiques</u> : Lors de la prise de bêtabloquants, les patients présentant un antécédent d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à une gamme d'allergènes pourraient être plus réactifs à une stimulation répétée avec ce type d'allergènes. Chez les patients susceptibles de présenter une réaction anaphylactique sévère, qu'elle qu'en soit son origine, en particulier la floctafénine, les produits de contraste iodés, lors de l'utilisation de produits anesthésiques ou au cours des traitements de désensibilisation, le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance au traitement par épinéphrine aux doses usuelles. <u>Anesthésie chirurgicale</u> : Les bêtabloquants utilisés en ophtalmologie peuvent bloquer les effets des agents bêta-agonistes systémiques tels que l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit le chlorhydrate de cartéolol. Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48h est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines. Dans certains cas le traitement bêtabloquant ne peut être interrompu : chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêtabloquants, en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins, l'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées. <u>Thyrotoxicose</u> : Les bêtabloquants peuvent masquer certains signes de thyrotoxicose en particulier des signes cardiovasculaires.
4.5 Interactions	<u>Collyre en solution</u> : Une surveillance ophtalmologique est	Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée avec du chlorhydrate

nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline (risque de mydriase). <u>Autres médicaments</u> : Bien que les quantités de bêtabloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêtabloquants administrés par voie générale. <u>Associations contre-indiquées</u> <u>Floctafénine</u> : En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants. <u>Sultopride</u> : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (tachycardie ventriculaire rapide atypique). <u>Associations déconseillées</u> <u>Amiodarone</u> : Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). <u>Antagonistes du calcium</u> (bépridil, diltiazem et vérapamil) : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association doit se faire sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement. <u>Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque</u> : Risque de majoration des effets indésirables des bêtabloquants avec notamment un risque important de bradycardie. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> <u>Anesthésiques volatils hydrogénés</u> : Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants (l'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants). En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et de toute façon éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement. <u>Anticholinestérasiques</u> : donézépil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine, tacrine, ambénonium. Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière. Une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants du collyre en solution et une augmentation des concentrations plasmatiques du bêtabloquant ont été rapportés lors de la co-	de cartéolol. <u>Collyre en solution</u> : Des mydriases ont été occasionnellement rapportées lorsque les bêtabloquants ophtalmiques et l'adrénaline (épinéphrine) ont été utilisés de façon concomitante. Ainsi une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline. <u>Autres médicaments</u> : Bien que les quantités de bêtabloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêtabloquants administrés par voie générale. Un effet additif, entraînant une hypotension et/ou une bradycardie, peut potentiellement être observé lors de l'administration simultanée de solution ophtalmique de bêtabloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques oraux, d'agents bloquants bêta-adrénergiques, d'anti-arythmiques (notamment l'amiodarone), de glycosides digitaliques, de parasympathomimétiques, de guanéthidine. <u>Association déconseillée</u> <u>Amiodarone</u> : Troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). <u>Antagonistes du calcium</u> (bépridil, diltiazem et vérapamil) : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association doit se faire sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement. <u>Bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque</u> : Risque de majoration des effets indésirables des bêtabloquants avec notamment un risque important de bradycardie. Fingolimod : Potentialisation de la bradycardie qui pourrait avoir une issue fatale. Les bêtabloquants sont particulièrement à risque de par leur prévention des mécanismes de compensation adrénergiques. Une telle association doit être réalisée sous surveillance clinique et ECG en continu pendant 24h après la 1^{ère} dose. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> <u>Anesthésiques volatils hydrogénés</u> : Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêtabloquants (l'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants). En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêtabloquant et de toute façon éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement. <u>Anticholinestérasiques</u> : donézépil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine, tacrine, ambénonium. Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.
---	---

administration d'un collyre bêtabloquant en solution et de la quinidine, probablement en raison de l'inhibition du métabolisme du bêtabloquant par la quinidine (décrit pour le timolol). <u>Baclofène</u> : Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. <u>Clonidine et autres antihypertenseurs centraux</u> (alphaméthylidopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine). Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement antihypertenseur central. Eviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique. <u>Insuline, sulfamides hypoglycémiant</u> : Tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie. Prévenir le malade et renforcer surtout au début du traitement l'autosurveillance sanguine. <u>Médicaments donnant des torsades de pointes</u> : Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments tels que : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, moxifloxacine ... Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. <u>Propafénone</u> : Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG. <u>Associations à prendre en compte</u> <u>AINS</u> (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2 : Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés). <u>α bloquant à visée urologique</u> : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine. Majoration de l'effet hypotenseur, risque d'hypotension orthostatique majoré. <u>Amifostine</u> : Majoration de l'effet antihypertenseur.	Une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants du collyre en solution et une augmentation des concentrations plasmatiques du bêtabloquant ont été rapportés lors de la co-administration d'un collyre bêtabloquant en solution et de la quinidine, probablement en raison de l'inhibition du métabolisme du bêtabloquant par la quinidine (décrit pour le timolol). <u>Lidocaïne</u> : Lors de son administration par voie intraveineuse, une augmentation des concentrations plasmatiques de la lidocaïne (due à la diminution de la clairance hépatique) peut entraîner la survenue d'effets indésirables cardiaques et neurologiques. Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant et après l'arrêt de l'association. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne. <u>Baclofène</u> : Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. <u>Clonidine et autres antihypertenseurs centraux</u> (alphaméthylidopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine). Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement antihypertenseur central. Eviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique. <u>Insuline, sulfamides hypoglycémiant, glinides</u> : Tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie. Prévenir le malade et renforcer surtout au début du traitement l'autosurveillance sanguine. <u>Médicaments donnant des torsades de pointes</u> : Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride, sultopride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments tels que : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, moxifloxacine ... Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. <u>Propafénone</u> : Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG. <u>Associations à prendre en compte</u> <u>AINS</u> (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2 : Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par
--	--

	<u>Antagonistes du calcium</u> (dihydropyridines) : Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive. <u>Antidépresseurs imipraminiques</u> (tricycliques), antipsychotiques : Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). <u>Méfloquine</u> : Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).	les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés). <u>α bloquant à visée urologique</u> : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine. Majoration de l'effet hypotenseur, risque d'hypotension orthostatique majoré. <u>Amifostine</u> : Majoration de l'effet antihypertenseur. <u>Dipyridamole</u> : Par voie intraveineuse, majoration de l'effet hypotenseur. <u>Antagonistes du calcium</u> (dihydropyridines) : Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêtabloquants). La présence d'un traitement bêtabloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive. <u>Antidépresseurs imipraminiques</u> (tricycliques), antipsychotiques : Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif). <u>Méfloquine, pilocarpine</u> : Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
4.6 Grossesse et allaitement	<u>Le passage systémique des bêtabloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie générale mais néanmoins réel.</u> <u>Grossesse</u> : Il n'y a pas de données sur l'utilisation du CARTEOL LP chez la femme enceinte. Les études de toxicité chez l'animal gravide n'indiquent pas d'effet indésirable pouvant de retrouver lors de l'utilisation du CARTEOL LP en clinique. Après utilisation par voie systémique, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance chez le nouveau-né de mère traitée et peut se manifester sous la forme d'une bradycardie, d'une difficulté respiratoire ou d'une hypoglycémie. Mais en général il n'y a pas de répercussion clinique. Cependant en raison de la réduction des réactions de compensations cardiovasculaires, une défaillance cardiaque peut survenir, nécessitant une hospitalisation en soins intensifs auquel cas l'utilisation de solutés de remplissage doit être évitée (risque d'œdème aigu du poumon). CARTEOL LP peut être prescrit pendant la grossesse si nécessaire. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance étroite du nouveau-né (rythme cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de la vie) est recommandée. <u>Allaitement</u> : L'excrétion du CARTEOLOL dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. Les études chez l'animal ont montré que le CARTEOLOL était excrété dans le lait. La décision, de poursuivre ou d'arrêter le traitement doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant et du	<u>Le passage systémique des bêtabloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie générale mais néanmoins réel.</u> <u>Grossesse</u> : Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de chlorhydrate de cartéolol chez la femme enceinte. Le chlorhydrate de cartéolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique voir rubrique 4.2. Les études épidémiologiques n'ont pas révélé d'effet malformatif mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêtabloquants sont administrés par la voie orale. De plus les signes et les symptômes d'un effet bêtabloquant (par exemple : bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants avaient été administrés jusqu'à l'accouchement. Si CARTEOL LP est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement durant les premiers jours de sa vie. <u>Allaitement</u> : Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de chlorhydrate de cartéolol contenues dans ce collyre, il est peu probable que la quantité passant dans le lait maternel suffise à provoquer les symptômes cliniques des bêtabloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique voir rubrique 4.2.

	bénéfice du traitement par CARTEOL LP pour la mère. En cas de traitement pendant l'allaitement, les propriétés pharmacologiques de CARTOL LP (hypoglycémie, bradycardie) doivent être prises en compte.	
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines	CARTEOL LP présente des effets négligeables (troubles de la vision notamment) sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.	Ce collyre présente des effets indésirables (en particulier troubles de la vision) qui peuvent compromettre l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
4.8 Effets indésirables	Comme tous les médicaments ophtalmiques à usage local, le collyre CARTEOLOL peut passer dans la circulation générale et les effets indésirables observés avec les bêtabloquants par voie orale peuvent survenir. Le chlorure de benzalkonium peut entraîner des irritations oculaires et cutanées. Troubles cardiaques et vasculaires Oculaires : syncope, palpitation, arythmie, bloc de branche. Systémiques : bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou aggravation d'un bloc auriculo-ventriculaire existant ; claudication, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités. Troubles oculaires Oculaires : signes et symptômes d'une irritation oculaire incluant une sensation légère de brûlure ou picotements en début de traitement, vision trouble, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, blépharite, kératite, diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire Systémiques : troubles visuels incluant des modifications de la réfraction (dus à l'arrêt d'un traitement myotique dans certains cas), ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante). Troubles gastro-intestinaux : Oculaires : dyspepsie, sécheresse buccale. Systémiques : nausées, vomissements, diarrhée, gastralgie. Troubles généraux et du site d'administration : Oculaires : fatigue, douleur thoracique. Systémiques : asthénie. Troubles immunologiques : Oculaires : lupus érythémateux disséminé. Systémique : signes et symptômes de réactions allergiques comprenant anaphylaxie, angioedème, urticaire, éruptions localisées et généralisées. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Systémiques : hypoglycémie. Troubles psychiatriques et du système nerveux : Oculaires :	Comme d'autres médicaments ophtalmologiques appliqués localement, ce collyre bêtabloquant en solution est absorbé dans la circulation systémique et peut donc induire des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants administrés par voie systémique. L'incidence des effets indésirables médicamenteux systémiques est plus faible après administration ophtalmique qu'après administration systémique. Les effets indésirables mentionnés incluent ceux observés avec la classe des bêtabloquants ophtalmiques. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la solution de cartéolol en collyre soit pendant les essais cliniques soit après commercialisation. Les effets indésirables sont classifiés en fonction de leur fréquence, de la manière suivante : [Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ / $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$ / $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ / $< 1/1000$), Très rare ($< 1/10000$) et Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)]. Des effets secondaires supplémentaires ont été observés avec les bêtabloquants ophtalmiques et peuvent se manifester avec CARTEOLOL.P. Troubles immunologiques : Fréquence indéterminée : Réactions allergiques systémiques y compris angioedème, urticaire, éruption localisée et généralisée prurit, réaction anaphylactique. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquence indéterminée Hypoglycémie. Troubles psychiatriques : Fréquence indéterminée : Insomnie, dépression cauchemars, perte de mémoire. Troubles du système nerveux : Peu fréquent : Vertige. Fréquence indéterminée Syncope, accident cérébro-vasculaire, ischémie cérébrale, aggravation des signes de myasthénie, paresthésie et céphalée. Troubles oculaires : Fréquent : Signes et symptômes d'une irritation oculaire (par exemple brûlure, picotements, démangeaisons, larmoiement, rougeur) hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, kératite. Fréquence indéterminée Blépharite, vision trouble et décollement de la choroïde après chirurgie filtrante

Annexe- tableau face/face

	céphalée, vertige, aggravation des signes de myasthénie. Systémiques : dépression, insomnie, cauchemars, diminution de la libido, impuissance. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Oculaires : dyspnée, toux. Systémiques : bronchospasme (principalement chez les patients atteints d'une maladie bronchospastique préexistante). Troubles cutanés et sous-cutanés : Oculaires : alopécie. Systémiques : symptômes cutanés variés comprenant urticaire, anaphylaxie, angioedème (œdème angioneurotique), éruptions cutanées, éruptions psoriasiformes ou aggravation de psoriasis. <u>Sur le plan biologique</u> : De rares cas d'anticorps antinucléaires ont été observés, seulement exceptionnellement, accompagnés de symptômes cliniques tels que syndrome lupique qui régressent à l'arrêt du traitement.	(voir rubrique 4.4), diminution de la sensibilité cornéenne, œil sec, érosion cornéenne, ptosis, diplopie. Modification réfractive (due à l'arrêt d'un traitement myotique dans certains cas). Troubles cardiaques : Fréquence indéterminée : Bradycardie, douleur thoracique, palpitations, œdème, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, bloc atrioventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, claudication. Troubles vasculaires : Fréquence indéterminée : Hypotension, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Fréquence indéterminée : Bronchospasme (principalement chez les patients atteints d'une maladie bronchospastique pré-existante), dyspnée, toux. Troubles gastro-intestinaux : Fréquent : Dysgueusie. Fréquence indéterminée : Nausées, dyspepsie, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, vomissements. Troubles cutanés et sous-cutanés : Fréquence indéterminée : Alopécie, éruptions psoriasiformes ou aggravation de psoriasis, éruptions cutanées. Troubles musculaires et tissulaires liés : Peu fréquent : Myalgie, crampes musculaires. Fréquence indéterminée : Lupus érythémateux systémique. Système reproducteur et troubles de la poitrine : Fréquence indéterminée : Dysfonctionnement sexuel, diminution de la libido, impuissance. Troubles généraux et du site d'administration : Fréquence indéterminée : Asthénie/fatigue. Investigations : Rare : Apparition d'anticorps antinucléaires. 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr
--	--	---