

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MOLSIDOMINE ARROW 4 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Molsidomine..... 4 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Angor sévère, rebelle aux posologies usuelles de la molsidomine.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

- Hypotension marquée avec état de choc.
- Association au sildénafil (voir rubriques 4.5 et 4.4 « mises en garde ») :
 - chez tout patient traité par la molsidomine on ne doit pas prescrire de sildénafil tant que le patient est sous l'action de la molsidomine.
 - En cas de traitement par sildénafil, la molsidomine est contre-indiquée. Chez le patient sans antécédent coronarien présentant un premier épisode angineux au décours de l'activité sexuelle, il convient de rechercher par l'interrogatoire la prise éventuelle de sildénafil (le plus souvent, dans l'heure précédant l'activité sexuelle) et si tel est le cas de s'abstenir de tout traitement par la molsidomine.

D'une façon générale, d'après les données disponibles, le délai à respecter avant d'administrer de la molsidomine à un patient exposé au sildénafil n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Association de la molsidomine au sildénafil :

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

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

Précautions d'emploi

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

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

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

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

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

Association contre-indiquée

+ Sildénafil

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

4.6 Grossesse et allaitement

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ; en l'absence de données en clinique le risque malformatif ne peut être exclu ; en conséquence par mesure de précaution, il est préférable de ne pas prescrire ce médicament pendant la grossesse.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Des céphalées habituellement modérées et une légère baisse tensionnelle peuvent apparaître en début de traitement.

Les céphalées régressent en général spontanément en quelques jours. Ces effets peuvent être majorés par la prise simultanée d'autres vasodilatateurs. Une posologie progressive permet d'en réduire la fréquence.

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

AUTRES VASODILATATEURS EN CARDIOLOGIE, Code ATC : C01DX12
(C : système cardiovasculaire)

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

Chez l'animal

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

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

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

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

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

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

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

- fibre musculaire lisse :
 - . relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire ;
 - . sans transformation métabolique préalable faisant intervenir la cystéine, ce qui n'expose pas au phénomène de tachyphylaxie ou d'échappement thérapeutique ;
 - . s'accompagnant d'une augmentation du taux de GMP cyclique.

- plaquette :
inhibition des phases précoces de l'activation plaquettaire avec pour conséquence une diminution de la sécrétion (ou de la synthèse) des principaux agents proagrégants et/ou vasoconstricteurs plaquettaires (sérotonine, PAF acéther, thromboxane) sans modification de la sécrétion endothéliale de prostacycline, vasodilatrice et antiagrégante.

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

La biodisponibilité élevée sans grandes variations interindividuelles est expliquée par l'absence d'inactivation au premier passage hépatique. La molsidomine est transformée au niveau du foie en ses métabolites actifs (SIN-1, SIN-1A), eux mêmes secondairement métabolisés en composés inactifs. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 à 60 minutes. La demi-vie de la molsidomine non transformée varie entre 1 et 2 heures, celle de ces métabolites entre 4 et 5 heures. Elle reste inchangée en cas d'insuffisance rénale et augmente en cas d'insuffisance hépato-cellulaire.

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté, amidon de maïs, hypromellose, mannitol, stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination

Pas d'instructions particulières.

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

ARROW GENERIQUES

26 avenue Tony Garnier

69007 LYON

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

357 311-0 ou 3400935731104 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

357 454-6 ou 3400935745460 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

563 631-7 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

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

AMM : 17/07/2001

1er renouvellement : 04/07/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin 2005

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.