

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 26/02/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MOLSIDOMINE ARROW 2 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Molsidomine..... 2 mg
Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement préventif de la crise angineuse sous toutes ses formes.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Angor d'effort (posologie usuelle) : 1/2 à 1 comprimé 3 fois par jour, en général aux repas du matin, du midi et du soir (soit 3 à 6 mg de molsidomine).

Angor de repos et angor d'effort sévère : 1 comprimé 4 fois par jour (soit 8 mg de molsidomine).

Mode d'administration

Le choix de la dose et de l'horaire d'administration permet d'adapter exactement le traitement à la gravité de l'angor et au rythme d'activité du patient. En cas d'angor spontané, la 4^{ème} prise se fera de préférence au coucher.

4.3. Contre-indications

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

- Hypersensibilité à la molsidomine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypotension marquée avec état de choc.
- Association aux inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) (voir rubriques 4.4 et 4.5) :
 - chez tout patient traité par la molsidomine on ne doit pas prescrire d'inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 tant que le patient est sous l'action de la molsidomine.
 - en cas de traitement par les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5, 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 d'inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (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 aux inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à un minimum de 24 heures.

- l'association des donneurs de monoxyde d'azote (NO) sous quelque forme que ce soit et des stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (GCs) est contre indiquée en raison d'un risque élevé d'hypotension (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Association de la molsidomine aux inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) :

L'association de la molsidomine aux inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 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 4.3 et 4.5).

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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. Il n'est pas logique d'associer la molsidomine avec les dérivés nitrés d'action prolongée dans la mesure où leur mécanisme d'action est similaire.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle : Une interaction pharmacodynamique (effet antagoniste), entre les donneurs de monoxyde d'azote (NO) et les alcaloïdes de l'ergot de seigle est possible. L'association des donneurs de monoxyde d'azote avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle n'est pas recommandée.

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

Associations contre-indiquées

+ Inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil)

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

+ Riociguat

Risque d'hypotension importante (effet synergique)

+ L'association de la molsidomine et des agonistes de la guanylate cyclase soluble (GCs), récepteur du monoxyde d'azote (NO), est contre indiquée en raison d'un risque élevé d'hypotension (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

La molsidomine doit être utilisée avec précaution avec les autres médicaments abaissant la pression artérielle (antihypertenseurs ou autres médicaments ayant un effet hypotensif tels que les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques....) et l'alcool. En effet, les effets hypotensifs peuvent être majorés.

Associations à prendre en compte

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

Fertilité

Sans objet.

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. De rares cas de thrombopénie ont été rapportés.

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.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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, vasodilatatrice et antiagrégante.

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques**Absorption**

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.

Distribution

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.

Biotransformation

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

Élimination

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.

Linéarité/non-linéarité

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1. Liste des excipients**

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

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 34009 357 309 6 1 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 357 310 4 3 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 563 630 0 1: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I