

La qualité pour la santé

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANGORAL 4 mg comprimé sécable, boîte de 30

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Par comprimé :

Molsidomine4.00mg

Excipient à effet notoire : Lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable, boîte de 30

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Angor sévère rebelle aux posologies usuelles de la molsidomine.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

- Angor sévère :

1 comprimé 3 fois par jour (soit 12 mg de molsidomine).

Un 4^e 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.

Voie d'administration : Voie orale

4.3. Contre-indications

Absolues :

- Hypotension marquée avec état de choc.
- Sildénafil (cf Interactions, Mises en garde/Précautions d'emploi) :

- 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.

Relatives :

En cas d'allaitement (cf Grossesse/Allaitement).

La qualité pour la santé

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

Association de la molsidomine au sildénafil : l'association de la molsidomine au sildénafil risque d'entraîner une chute importante et brutale de la pression artérielle pouvant être notamment à l'origine d'une lipothymie, d'une syncope ou d'un accident coronarien aigu (cf Contre-indications, Interactions).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du lactose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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 bêtabloquants. Elle est dépourvue d'effet sur le tissu de conduction.

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

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

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

Contre-indiquées :

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

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

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

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

Allaitement :

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

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

<Sans objet.>

4.8. Effets indésirables

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

La qualité pour la santé

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 déclive, avec surélévation des membres inférieurs et au besoin par une perfusion intraveineuse de sérum isotonique ou de tout autre moyen d'expansion volémique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autre vasodilatateur en cardiologie (code ATC : C01DX12 ; C : système cardiovasculaire).

La molsidomine est le premier représentant d'une nouvelle famille d'antiangoreux, les sydnonimines.

Chez l'animal :

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

Par ailleurs, il provoque une redistribution du sang de l'épicaarde 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 épicaardiques.

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 dépourvu 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, s'accompagnant d'une augmentation du taux de GMP cyclique, sans transformation métabolique préalable faisant intervenir la cystéine, ce qui n'expose pas au phénomène de tachyphylaxie ou d'échappement thérapeutique.
- 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 [radlib], 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.

La qualité pour la santé

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 radical (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^e et la 10^e 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 ses métabolites entre 4 et 5 heures. Elle reste inchangée en cas d'insuffisance rénale et augmente en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

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^e minute avec la même intensité.

5.3. Données de sécurité préclinique

<Sans objet.>

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, mannitol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet.>

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Plaquettes thermoformées en Aluminium/PVC vert transparent

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



La qualité pour la santé

Laboratoires PHARMAGHREB
Z.I. ARIANA AÉROPORT
BP7 – 1080 CEDEX TUNIS
TEL : 00 (216) 71.940.300
FAX : 00 (216) 71.940.309
E-mail : pharmaghreb@planet.tn

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

901.363.2

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

Date de l'autorisation de mise sur le marché : 01/06/2006

Date du dernier renouvellement : 20/06/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<Sans objet.>

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Uniquement sur ordonnance

Tableau A (liste I)