ANSM - Mis à jour le : 06/06/2018

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RILMENIDINE SANDOZ 1 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dihydrogénophosphate de rilménidine..... 1,544 mg
Quantité correspondant à rilménidine base..... 1,000 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 1 comprimé par jour en une seule prise le matin.

En cas de résultats insuffisants après un mois de traitement, la posologie peut être portée à 2 comprimés par jour, en 2 prises (1 comprimé matin et soir), au début des repas.

Par sa bonne acceptabilité clinique et biologique, la rilménidine peut être administrée chez l'hypertendu âgé et chez l'hypertendu diabétique.

Chez l'insuffisant rénal, si la clairance de la créatinine est supérieure à 15 ml/min, pas de modification posologique de principe.

Le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

Population pédiatrique

En raison de l’absence de données, l’utilisation de la rilménidine chez les enfants n’est pas recommandée.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- états dépressifs graves,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15 ml/min).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ne jamais interrompre brutalement le traitement, mais diminuer progressivement la posologie.

Comme avec tous les antihypertenseurs, chez les malades présentant des antécédents vasculaires récents (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde), l'administration de rilménidine se fera sous surveillance médicale régulière.

Compte tenu du risque de diminution de la fréquence cardiaque et de survenue de bradycardie lors d’un traitement par rilménidine, l’initiation du traitement doit être évaluée avec attention chez les patients présentant une bradycardie ou ayant des facteurs de risque de bradycardie (par exemple chez les personnes âgées, les patients ayant une maladie du sinus, un bloc auriculo-ventriculaire, une insuffisance cardiaque préexistante, ou tout autre état où la fréquence cardiaque est maintenue par un tonus sympathique excessif). Le suivi de la fréquence cardiaque, particulièrement dans les 4 premières semaines de traitement, est recommandé chez de tels patients.

La prise d'alcool est déconseillée pendant le traitement (voir rubrique 4.5).

L’association avec les bêta-bloquants utilisés dans le traitement de l’insuffisance cardiaque est déconseillée (voir rubrique 4.5).

En raison d’une possibilité de survenue d’hypotension orthostatique, les patients âgés doivent être informés du risque accru de chute.

L’association avec l’oxybate de sodium est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

Alcool (boisson ou excipients)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque

Diminution centrale du tonus sympathique et effet vasodilatateur des antihypertenseurs centraux, préjudiciables en cas d'insuffisance cardiaque traitée par bêta-bloquant et vasodilatateur.

Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression centrale. L’altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l’utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

Bêta-bloquants (sauf esmolol)

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Eviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.

Associations à prendre en compte

Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, terazosine)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

Anti-hypertenseurs alpha-bloquants

Majoration de l’effet hypotenseur. Risque majoré d’hypotension orthostatique.

Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L’altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l’utilisation de machines.

Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d’hypotension, notamment orthostatique.

Médicaments à l’origine d’une hypotension orthostatique

Risque de majoration d’une hypotension orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n’existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l’utilisation de la rilménidine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l’animal n’ont pas mis en évidence d’effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d’éviter l’utilisation de la rilménidine pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la rilménidine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l’animal ont mis en évidence l’excrétion de rilménidine/métabolites dans le lait.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

La rilménidine ne doit pas être utilisée pendant l’allaitement.

Fertilité

Les études de reproduction chez le rat ont montré que la rilménidine n’avait pas d’effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude spécifique sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n’a été réalisée.

Cependant, la somnolence étant un effet indésirable fréquent, il convient d'attirer l'attention des patients sur leur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

A la dose de 1 mg en une prise quotidienne, au cours des études contrôlées, l'incidence des effets indésirables est comparable à celle observée sous placebo.

A la dose de 2 mg par jour de rilménidine, les études contrôlées comparatives versus clonidine à la dose de 0,15 à 0,30 mg/jour ou alphaméthyldopa à la dose de 500 à 1000 mg/jour, ont montré que l'incidence des effets indésirables était significativement inférieure à celle observée sous clonidine ou alphaméthyldopa.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables ou évènements suivants ont été rapportés et listés selon les fréquences suivantes : Très fréquent (? 1/10), Fréquent (? 1/100, 1/10), Peu fréquent (? 1/1000, 1/100), Rare (? 1/10000, 1/1000), Très Rare (1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification MedDRA Système-organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété,
		Dépression
		Insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Somnolence
		Céphalées
		Vertiges
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Fréquence indéterminée	Bradycardie
Affections vasculaires	Fréquent	Extrémités froides
	Peu fréquent	Bouffées de chaleur
		Hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Gastralgies
		Bouche sèche
		Diarrhée
		Constipation
	Peu fréquent	Nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit
		Rash
Affections musculo-squelettiques et systèmiques	Fréquent	Crampes musculaires

Classification MedDRA Système-organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie Fatigue Œdèmes

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.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les données relatives à l'absorption massive de rilménidine sont très limitées. Les symptômes prévisibles dans une telle éventualité seraient une hypotension marquée et des troubles de la vigilance.

Traitement

Le traitement du surdosage doit être symptomatique. En cas d'hypotension marquée, le traitement, en complément du lavage gastrique, peut comprendre des sympathomimétiques. La rilménidine est faiblement dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihypertenseur, adrénolytique à action centrale, agoniste des récepteurs à l'imidazoline, Code ATC : C02AC06.

Mécanisme d'action

La rilménidine, oxazoline à propriétés antihypertensives, agit à la fois sur les structures vasomotrices bulbaires et en périphérie. La rilménidine possède une sélectivité plus grande pour les récepteurs aux « imidazolines » que pour les alpha-2 adrénorécepteurs cérébraux, ce qui la différencie des alpha-2 agonistes de référence.

La rilménidine exerce un effet anti-hypertenseur dose-dépendant chez le rat génétiquement hypertendu. La rilménidine ne s'accompagne des effets neuropharmacologiques centraux habituellement observés avec les alpha-2 agonistes qu'à des doses supérieures à la dose antihypertensive chez l'animal. L'effet sédatif central notamment semble moins marqué.

Effets pharmacodynamiques

Cette dissociation entre l'activité antihypertensive et les effets neuropharmacologiques est confirmée chez l'homme.

La rilménidine exerce une activité antihypertensive dose-dépendante sur les pressions artérielles systolique et diastolique en position couchée et debout. Aux doses thérapeutiques, 1 mg par jour en une prise ou 2 mg par jour en deux prises, les études à double insu contre placebo et produit de référence ont démontré l'efficacité antihypertensive de la rilménidine dans l'hypertension artérielle légère et modérée. Cette efficacité se maintient au cours du nycthémère et à l'effort. Ces résultats sont confirmés à long terme sans échappement thérapeutique.

A la dose de 1 mg par jour, les études à double insu contre placebo ont montré que la rilménidine ne modifie pas les tests de vigilance ; l'incidence des effets latéraux (somnolence, sécheresse de bouche, constipation) ne diffère pas de celle du placebo.

A la dose de 2 mg par jour, les études à double insu contre alpha 2 agoniste de référence administré à dose équihypotensive ont montré que l'incidence de ces effets latéraux est significativement inférieure en intensité et en fréquence sous rilménidine.

- La rilménidine aux doses thérapeutiques respecte la fonction cardiaque, n'entraîne pas de rétention hydrosodée et ne perturbe pas l'équilibre métabolique :
  - la rilménidine garde une activité antihypertensive significative 24 heures après la prise, avec baisse des résistances périphériques totales, sans variation du débit cardiaque. Les indices de contractilité et l'électrophysiologie cardiaque ne sont pas modifiés,
  - la rilménidine respecte l'adaptation à l'orthostatisme, en particulier chez le sujet âgé, et l'adaptation physiologique de la fréquence cardiaque à l'effort,
  - la rilménidine n'entraîne pas de variation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire ou de la fraction de filtration et ne modifie pas la fonction rénale,
  - la rilménidine respecte la glycorégulation, y compris chez le diabétique insulinodépendant ou non, et ne modifie pas les paramètres du métabolisme lipidique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption est :

- rapide : la concentration plasmatique maximale, de 3,5 ng/ml, est atteinte 1 h 30 à 2 heures après l'absorption d'une dose unique de 1 mg de rilménidine,
- totale : la biodisponibilité absolue est de 100 %, sans effet de premier passage hépatique,
- régulière : les variations interindividuelles sont faibles et l'ingestion concomitante d'aliments ne modifie pas la quantité biodisponible ; le taux d'absorption ne varie pas aux doses thérapeutiques recommandées.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 10 %. Le volume de distribution est de 5 l/kg.

Biotransformation

La rilménidine est très faiblement biotransformée. Les métabolites sont retrouvés à l'état de traces dans les urines et sont issus de l'hydrolyse du cycle oxazoline ou de son oxydation. Ces métabolites n'ont pas d'activité alpha 2 agoniste.

Élimination

La rilménidine est éliminée essentiellement par voie rénale : 65 % de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale représente les deux tiers de la clairance totale.

La demi-vie d'élimination est de 8 heures : elle n'est pas modifiée par la dose administrée ni en administration répétée. La durée d'action pharmacologique est plus longue, l'activité antihypertensive se maintenant de façon significative 24 h après la dernière prise, chez l'hypertendu traité à la dose de 1 mg par jour.

En administration répétée, l'état d'équilibre est atteint dès le 3ème jour ; l'étude des taux plasmatiques pendant 10 jours montre leur stabilité.

La surveillance à long terme des taux plasmatiques chez le patient hypertendu (traitement pendant 2 ans) a établi que les concentrations plasmatiques de rilménidine restent stables.

Chez le sujet âgé

Les études de pharmacocinétique chez les patients âgés de plus de 70 ans montrent une demi-vie d'élimination de 12 heures.

Chez l'insuffisant hépatique

La demi-vie d'élimination est de 11 heures.

Chez l'insuffisant rénal

Du fait de son élimination essentiellement rénale, un ralentissement de l'élimination est observé, proportionnel au degré de l'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min), la demi-vie d'élimination est d'environ 35 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études portant sur la toxicité aigüe, la toxicité à doses répétées, la genotoxicité/mutagénicité, le potentiel cancérigène, et la toxicité sur la reproduction, n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme.

Des effets indésirables sur le développement péri et post-natal (diminution du poids corporel du nouveau-né) ont uniquement été observés à des doses toxiques pour la mère.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, crospovidone, acide stéarique, talc, silice colloïdale anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 15, 20, 30, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

SANDOZ
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 381 580 8 3 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 381 581 4 4 : 15 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 381 582 0 5 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 381 583 7 3 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 381 584 3 4 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 381 586 6 3 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/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.