

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Moxonidine Sandoz 0,2 mg comprimés pelliculés
Moxonidine Sandoz 0,3 mg comprimés pelliculés
Moxonidine Sandoz 0,4 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 0,2 mg de moxonidine.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 89,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate)

Chaque comprimé pelliculé contient 0,3 mg de moxonidine.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 89,4 mg de lactose (sous forme de monohydrate)

Chaque comprimé pelliculé contient 0,4 mg de moxonidine.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 89,3 mg de lactose (sous forme de monohydrate)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de 0,2 mg :

Comprimé rose pâle, rond, ayant un diamètre d'environ 6 mm.

Comprimé pelliculé de 0,3 mg :

Comprimé rose, rond, ayant un diamètre d'environ 6 mm.

Comprimé pelliculé de 0,4 mg :

Comprimé rose foncé, rond, ayant un diamètre d'environ 6 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension essentielle légère à modérée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Le traitement doit être instauré à la plus faible dose de moxonidine. Ceci correspond à une dose quotidienne de 0,2 mg de moxonidine, à prendre le matin. Si l'effet thérapeutique est insuffisant, cette dose peut être portée à 0,4 mg après trois semaines. Elle peut être administrée en une prise unique (à prendre le matin) ou répartie en deux prises quotidiennes (matin et soir). Si les résultats restent insuffisants après un traitement supplémentaire de trois semaines, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 0,6 mg, à répartir en deux prises, le matin et le soir.

Ne pas dépasser une dose unique de 0,4 mg de moxonidine, ou une posologie quotidienne de 0,6 mg de moxonidine.

Population pédiatrique

La moxonidine ne doit pas être administrée aux enfants ni aux adolescents de moins de 16 ans, en raison de l'insuffisance des données thérapeutiques dans cette population.

Patients âgés

Pour autant que la fonction rénale ne soit pas altérée, les recommandations posologiques sont les mêmes que celles qui s'appliquent aux adultes.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une altération modérée de la fonction rénale (DFG > 30 ml/min mais < 60 ml/min), la dose unique ne doit pas dépasser 0,2 mg et la posologie quotidienne ne dépassera pas 0,4 mg de moxonidine.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'est disponible chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Toutefois, étant donné que la moxonidine ne subit aucun métabolisme hépatique important, aucun effet majeur n'est attendu sur les paramètres pharmacocinétiques ; les recommandations posologiques pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sont donc les mêmes que celles s'appliquant aux adultes.

Le traitement ne doit pas être arrêté brutalement, mais diminué progressivement sur une période de deux semaines (voir également rubrique 4.4).

Mode d'administration

L'ingestion concomitante de nourriture n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la moxonidine ; la moxonidine peut donc être prise avant, pendant ou après les repas. Les comprimés doivent être pris avec une quantité suffisante de liquide.

4.3 Contre-indications

La moxonidine est contre-indiquée chez les patients avec :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Maladie du sinus
- Bradycardie (fréquence cardiaque au repos < à 50 battements/minute)
- Bloc AV du 2^e et 3^e degrés
- Insuffisance cardiaque.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas de blocs AV, de degrés divers, ont été signalés après la mise sur le marché chez des patients suivant un traitement par la moxonidine. Sur la base des cas rapportés, on ne peut exclure totalement l'existence d'un lien de causalité entre le traitement par moxonidine et le ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire. Les patients présentant une éventuelle prédisposition à développer un bloc AV seront donc traités avec la prudence qui s'impose.

L'utilisation de la moxonidine chez les patients présentant un bloc AV du 1^{er} degré exige des précautions particulières pour éviter une bradycardie. La moxonidine ne doit pas être utilisée dans les blocs AV de degrés plus élevés (voir rubrique 4.3).

L'utilisation de la moxonidine chez les patients atteints d'une coronaropathie sévère ou d'un angor instable nécessite des précautions particulières, compte tenu de l'expérience limitée acquise dans cette population de patients.

La moxonidine sera administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car elle est excrétée principalement par voie rénale. Chez ces patients, un ajustement minutieux de la dose est recommandé, en particulier au début du traitement.

L'administration doit commencer par 0,2 mg par jour et peut ensuite être augmentée à un maximum de 0,4 mg par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (DFG > 30 ml/min, mais < 60 ml/min), et à un maximum de 0,3 mg par jour en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) en cas d'indication clinique et de bonne tolérance.

Si la moxonidine est utilisée en association avec un bêtabloquant et si les deux traitements doivent être arrêtés, il faut d'abord interrompre le bêtabloquant, puis la moxonidine après quelques jours.

Aucun rebond de la tension artérielle n'a été observé à ce jour après l'arrêt d'un traitement par moxonidine. Il est cependant conseillé de ne pas arrêter de façon abrupte le traitement par moxonidine, mais plutôt de réduire progressivement la dose sur une période de deux semaines.

La population âgée peut être plus sensible aux effets cardiovasculaires des médicaments hypotenseurs. Par conséquent, la thérapie sera instaurée à la plus faible dose disponible et les augmentations de dose seront introduites avec prudence, afin de prévenir tout effet sévère que de telles réactions peuvent induire.

Moxonidine Sandoz 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.

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

L'administration concomitante de moxonidine et d'autres antihypertenseurs entraîne un effet additif.

Étant donné que les antidépresseurs tricycliques peuvent réduire l'efficacité des antihypertenseurs à action centrale, leur coadministration avec la moxonidine n'est pas recommandée.

La moxonidine peut potentialiser l'effet sédatif des antidépresseurs tricycliques (éviter la prescription simultanée), des tranquillisants, de l'alcool, des sédatifs et des hypnotiques.

La moxonidine a entraîné une diminution modérée des fonctions cognitives chez les sujets co-traités par lorazépam. L'effet sédatif des benzodiazépines peut être renforcé par l'administration concomitante de moxonidine.

La moxonidine est éliminée par excrétion tubulaire. On ne peut exclure le risque d'interactions avec d'autres médicaments également éliminés par excrétion tubulaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation de la moxonidine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour l'embryon (voir rubrique 5.3).

Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Moxonidine Sandoz ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

La moxonidine est excrétée dans le lait maternel. La moxonidine ne doit donc pas être utilisée pendant l'allaitement. Si le traitement par moxonidine est considéré comme absolument indispensable, l'allaitement doit être arrêté.

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

Aucune étude portant sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Somnolence et vertiges ont été rapportés. Il faut en tenir compte lorsqu'on réalise ces tâches.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les personnes prenant de la moxonidine comprennent une sécheresse buccale, des vertiges, une asthénie et de la somnolence. Souvent, ces symptômes diminuent après les premières semaines de traitement.

Effets indésirables par classes de systèmes d'organes : (observés durant des essais cliniques contrôlés contre placebo, avec n=886 patients exposés à la moxonidine, selon les fréquences ci-dessous) :

*aucune augmentation de la fréquence n'a été observée par rapport au placebo

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)
Affections cardiaques			Bradycardie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphène
Affections du système nerveux		Céphalées*, étourdissements, somnolence, vertige	Syncope*
Affections vasculaires			Hypotension (notamment orthostatique)
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée, prurit	Angio-œdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	Œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgies	Douleur cervicale
Affections psychiatriques		Insomnies	Nervosité

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Dans les rares cas de surdosage rapportés, un surdosage aigu dû à l'ingestion d'une dose de 19,6 mg n'a pas entraîné le décès. Les signes et symptômes rapportés incluent : céphalées, sédation, somnolence, hypotension, étourdissement, asthénie, bradycardie, sécheresse buccale, vomissements, fatigue et douleur abdominale haute. En cas de surdosage sévère, une surveillance étroite, axée en particulier sur les troubles de la conscience et la dépression respiratoire, est recommandée.

En outre, sur la base de quelques études à doses élevées menées chez l'animal, les événements suivants peuvent également se produire : hypertension transitoire, tachycardie et hyperglycémie.

Prise en charge

Aucun antidote spécifique n'est connu. En cas d'hypotension, envisager un soutien circulatoire, par exemple sous la forme d'administration de liquides et de dopamine. La bradycardie peut être traitée par de l'atropine. Les alpha-bloquants peuvent diminuer ou supprimer les effets hypertenseurs paradoxaux d'un surdosage de moxonidine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseurs, agents anti-adrénergiques d'action centrale.

Code ATC : C02AC05.

Dans des modèles animaux variés, on a observé que la moxonidine exerce un effet hypotenseur puissant. Les données expérimentales disponibles indiquent que le site d'action de la moxonidine se situe au niveau du système nerveux central (SNC). Dans le tronc cérébral, la moxonidine se lie de manière sélective aux récepteurs I₁ de l'imidazoline. Ces récepteurs sensibles à l'imidazoline se trouvent principalement dans la portion rostrale ventro-latérale de la moelle, une zone jouant un rôle important dans le contrôle central du système nerveux sympathique. L'effet de cette interaction avec ces récepteurs I₁ de l'imidazoline semble consister en une réduction de l'activité des nerfs sympathiques. Cet effet a été démontré au niveau des nerfs sympathiques cardiaques, splanchniques et rénaux.

Par rapport aux autres antihypertenseurs d'action centrale, la différence de la moxonidine réside dans le fait qu'elle ne présente qu'une faible affinité pour les récepteurs centraux α_2 -adrénergiques par rapport à l'affinité pour les récepteurs I₁ de l'imidazoline. On considère que les récepteurs α_2 -adrénergiques constituent la voie intermédiaire induisant la sédation et la sécheresse buccale, les effets indésirables les plus fréquemment observés des antihypertenseurs d'action centrale. Chez l'être humain, la moxonidine induit une réduction de la résistance vasculaire systémique et par conséquent, la tension artérielle. On ignore encore actuellement les effets de la moxonidine sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez l'être humain, environ 90 % d'une dose orale sont absorbés. Il n'y a pas de métabolisme de premier passage et la biodisponibilité est de 88 %. L'ingestion de nourriture n'exerce aucun effet sur la pharmacocinétique de la moxonidine.

Distribution

Le pic plasmatique de la moxonidine est atteint dans les 30 à 180 minutes suivant l'administration d'un comprimé pelliculé. Seulement environ 7 % de la moxonidine se lie aux protéines plasmatiques humaines ($V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg).

Biotransformation

10 à 20 % de la moxonidine sont métabolisés, principalement en 4,5-déhydromoxonidine et en un dérivé de la guanidine, par ouverture du cycle imidazoline. L'effet hypotenseur de la 4,5-déhydromoxonidine ne correspond qu'à 1/10 de celui de la moxonidine tandis que celui du dérivé aminométhanamide est inférieur à 1/100 de celui de la moxonidine.

Élimination

La moxonidine et ses métabolites s'éliminent presque entièrement par voie rénale. Plus de 90 % de la dose s'éliminent par voie rénale au cours des premières 24 heures, tandis qu'environ 1 % s'élimine dans les selles. L'excrétion cumulée de la moxonidine sous une forme inchangée est d'environ 50 à 75 %. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique est de 2,2 à 2,3 heures et la demi-vie rénale est de 2,6 à 2,8 heures.

Pharmacocinétique chez les patients âgés

Des faibles différences dans les propriétés pharmacocinétiques de la moxonidine chez des patients âgés et des jeunes adultes ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Comme il n'y a pas d'accumulation de la moxonidine, un ajustement de la dose n'est pas nécessaire, pour autant que la fonction rénale soit normale.

Pharmacocinétique chez les enfants

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez les enfants.

Pharmacocinétique chez l'insuffisance rénale

Chez les patients ayant une altération modérée de la fonction rénale (GFR comprise entre 30 et 60 ml/min), l'ASC augmentait de 85 % et la clairance diminuait de 52 %. Chez ces patients l'effet hypotensive de la moxonidine doit être surveillé attentivement, en particulier au début du traitement. De plus, la dose individuelle ne doit pas dépasser 0,2 mg et la dose journalière ne doit pas dépasser 0,4 mg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Un traitement oral chronique administré pendant 52 semaines à des rats (à des doses de 0,12-4 mg/kg) et à des chiens (à des doses de 0,04-0,4 mg/kg) a mis en évidence des effets significatifs de la moxonidine uniquement aux doses les plus élevées. De légers troubles de l'équilibre électrolytique (diminution du sodium sanguin et augmentation du potassium, de l'urée et de la créatinine dans le sang) ont été relevés chez les rats recevant la dose élevée, et des cas de vomissements et de salivation ont été observés uniquement chez les chiens traités par la dose élevée. De plus, de légères augmentations du poids du foie ont été observées chez les deux espèces traitées par la dose élevée.

Les études évaluant la toxicité sur la reproduction n'ont révélé aucun effet sur la fertilité ni pouvoir tératogène. Une toxicité embryo-fœtale a été observée à des doses associées à une toxicité maternelle.

Une augmentation des pertes embryonnaires et fœtales et un retard de développement fœtal ont été observés chez les rats à des doses supérieures à 2 mg/kg/jour, ainsi que chez les lapins à des doses supérieures 0,7 mg/kg/jour. Dans une étude périnatale et postnatale menée sur des rats, l'administration de doses supérieures à 1 mg/kg/jour a réduit le poids et la viabilité de la progéniture et a entraîné un retard de développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Crospovidone
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Povidone K25

Pelliculage

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des plaquettes en PVC/PVDC/Al et placés dans une boîte en carton.

Présentations :

10, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 400 (20x20, 10x40 uniquement pour les conditionnements hospitaliers)
comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Moxonidine Sandoz 0,2 mg comprimés pelliculés : BE255832

Moxonidine Sandoz 0,3 mg comprimés pelliculés : BE255841

Moxonidine Sandoz 0,4 mg comprimés pelliculés : BE255857

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

Date de première autorisation : 13/10/2003

Date de dernier renouvellement : 28/07/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE /DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2020