

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Moxonidine EG 0,2 mg comprimés pelliculés
Moxonidine EG 0,4 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,2 ou 0,4 mg de moxonidine.

Excipient à effet connu:

Chaque comprimé de Moxonidine EG 0.2 mg contient 94.5 mg de lactose.
Chaque comprimé de Moxonidine EG 0.4 mg contient 94.3 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Forme : Tous les comprimés sont ronds et ont un diamètre d'environ 6 mm.
Le comprimé de 0,2 mg est de couleur rose clair et le comprimé de 0,4 mg de couleur rose foncé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension essentielle légère ou modérée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Le traitement commence par le dosage minimum de Moxonidine EG, ce qui correspond à une dose journalière de 0,2 mg de Moxonidine EG, prise le matin. Si l'effet thérapeutique est insuffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 0,4 mg, après trois semaines. Ce dosage peut être administré en une prise (matin) ou en 2 prises journalières (matin et soir). Si, après encore trois semaines, les résultats s'avèrent toujours insuffisants, le dosage peut être à nouveau augmenté jusqu'à un maximum de 0,6 mg, étalé sur 2 prises (matin et soir). Il est recommandé de ne jamais administrer plus de 0,4 mg de moxonidine par prise et jamais plus de 0,6 mg de moxonidine par jour.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée (GFR > 30 ml/min, mais < 60 ml/min), la dose de moxonidine par prise ne sera pas supérieure à 0,2 mg et la dose journalière ne dépassera pas 0,4 mg.

Personnes âgées

Si la fonction rénale n'est pas troublée, le dosage recommandé est le même que celui pour les adultes.

Population pédiatrique

Moxonidine EG ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans, étant donné qu'il n'existe pas suffisamment de données thérapeutiques à ce sujet.

Mode d'administration

Voie orale.

Étant donné que la prise concomitante de nourriture n'influence pas la pharmacocinétique de la moxonidine, Moxonidine EG peut être prise avant, pendant ou après le repas. Les comprimés doivent être pris avec suffisamment de liquide.

4.3 Contre-indications

La moxonidine est contre-indiquée chez les patients souffrant de :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- maladie du sinus
- bradycardie (rythme cardiaque au repos < 50 battements/minute)
- bloc atrioventriculaire du 2^{ème} et 3^{ème} degré
- insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4)

4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Si la moxonidine est utilisée chez les patients souffrant de bloc atrioventriculaire du 1^{er} degré, des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter la bradycardie.

Si la moxonidine est utilisée chez les patients atteints de maladie sévère des artères coronaires ou d'angine de poitrine instable, des précautions spéciales doivent être prises étant donné qu'il n'existe pas suffisamment de données thérapeutiques dans cette population de patients.

La moxonidine doit être administrée avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque modérée vu le manque de données cliniques garantissant une sécurité d'utilisation du produit chez ces patients.

La prudence est de mise en cas d'administration de moxonidine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale étant donné que la moxonidine est principalement excrétée via les reins. Chez ces patients, une détermination méticuleuse du dosage est recommandée, surtout en début de traitement. La dose initiale devrait être de 0,2 mg par jour et peut ensuite être augmentée à maximum 0,4 mg par jour si elle est médicalement indiquée et bien tolérée.

Si la moxonidine est utilisée en association avec un β -bloquant et que les deux traitements doivent être interrompus, le patient doit arrêter en premier lieu le traitement par le β -bloquant, et ensuite la moxonidine quelques jours plus tard.

Bien que, jusqu'à présent, il n'y ait aucun indice suggérant un effet rebond sur la pression artérielle lors d'un arrêt de traitement par la moxonidine, il est recommandé de ne pas interrompre brutalement le traitement par moxonidine mais de diminuer le dosage progressivement sur une période de quinze jours.

Les comprimés pelliculés de Moxonidine EG contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

L'administration concomitante de Moxonidine EG et d'autres médicaments antihypertenseurs augmente l'effet hypotenseur de Moxonidine EG.

Etant donné que les antidépresseurs tricycliques peuvent diminuer l'efficacité des médicaments antihypertenseurs qui agissent de manière centralisée, l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de moxonidine n'est pas recommandée.

La moxonidine peut intensifier l'effet des antidépresseurs tricycliques (évitiez la prescription concomitante), des calmants, de l'alcool, des sédatifs et des hypnotiques.

La moxonidine a entraîné une diminution modérée des fonctions cognitives des patients traités par lorazépam. L'effet sédatif des benzodiazépines peut être renforcé par la prise concomitante de moxonidine.

La moxonidine est excrétée par la sécrétion tubulaire. Des interactions avec d'autres médicaments excrétés par la sécrétion tubulaire ne peuvent pas être exclues.

Le tolazoline peut diminuer l'effet de la moxonidine, en fonction du dosage.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les informations sur l'utilisation de moxonidine chez la femme enceinte sont insuffisantes. Des études sur l'animal ont démontré une toxicité lors de la reproduction à des doses élevées (voir 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. L'utilisation de la moxonidine doit être évitée pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

La moxonidine est excrétée dans le lait maternel. Dès lors, la moxonidine ne sera pas utilisée pendant la période d'allaitement. Si un traitement par moxonidine s'avère indispensable, l'allaitement sera arrêté.

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

Des études relatives aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été réalisées. Des effets de somnolence et de vertiges ont été signalés. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'exécution de ces tâches.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents qui ont été rapportés par les personnes utilisant la moxonidine incluent sécheresse de la bouche, vertiges, asthénie et somnolence. Ces symptômes diminuent souvent après les premières semaines de traitement.

Effets indésirables par les classes de système d'organe (observés au cours d'examens cliniques avec contrôle placebo et avec n=886 patients exposés à la moxonidine, donnant les fréquences suivantes) :

MedDRA des classes de système d'organe	Très fréquent (> 1/10)	Fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10)	Rare ($\geq 1/1.000$, < 1/100)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Rétention d'eau, anorexie
Affections cardiaques			Bradycardie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes
Affections du système nerveux		Céphalées*, étourdissement/vertiges, somnolence, hébétude	Syncope*, sédation, paresthésie des extrémités

Affections oculaires			Démangeaisons sèches ou sensation d'irritation des yeux
Affections vasculaires		Vasodilatation	Hypotension* (dont orthostatique), troubles de la circulation périphérique
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche	Diarrhée, constipation, nausées/vomissements/dyspepsie* et autres affections gastro-intestinales	Douleur de la parotide
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption/Prurit	Réactions cutanées allergiques, angio-œdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	Œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Maux de dos	Douleurs dans la nuque
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie, impotence
Affections psychiatriques		Processus mentaux changés, troubles du sommeil dont insomnies	Nervosité, dépression, anxiété, perte de la libido

* La fréquence n'avait pas augmenté en comparaison du placebo

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 site internet: www.afmps.be.

4.9. Surdosage

Symptômes du surdosage

Le cas suivant d'un surdosage accidentel chez un enfant de deux ans a été rapporté: L'enfant avait avalé une quantité inconnue de moxonidine. La dose maximum qui pouvait être prise était de 14 mg. L'enfant a présenté les symptômes suivants : Sédation, coma, hypotension, myosis et dyspnée. Par un lavage d'estomac, des perfusions glucidiques, une ventilation mécanique et du repos, les symptômes avaient complètement disparu après 11 heures.

Dans les quelques cas de surdosage rapportés, une dose excessive de 19,6 mg a été ingérée de manière aiguë sans provoquer le décès. Les signes et symptômes rapportés incluaient : maux de tête, sédation, somnolence, hypotension, vertiges, asthénie, bradycardie, sécheresse de la bouche, vomissements, fatigue et douleurs abdominales hautes. En cas de surdosage grave, une observation étroite, particulièrement quant à la dépression respiratoire et aux troubles de la conscience est recommandée.

De plus, quelques études où des dosages élevés étaient administrés chez les animaux montrent que l'hypertension transitoire, la tachycardie et l'hyperglycémie peuvent aussi apparaître.

Traitement du surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique. En cas d'hypotension, un support circulatoire tel que l'administration de liquides et de dopamine peut être pris en considération. L'atropine peut aider à traiter la bradycardie.

Les antagonistes du récepteur α peuvent atténuer ou supprimer les effets hypertenseurs paradoxaux d'un surdosage en moxonidine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antihypertenseurs, médicaments antiadrénergiques, à action centrale.
Code ATC: C02AC05

Différentes études sur modèle animal ont démontré que la moxonidine a un effet fortement hypotenseur. Les informations expérimentales disponibles montrent que le lieu d'action de la moxonidine est situé au niveau du système nerveux central (SNC).

Dans le tronc cérébral la moxonidine se lie de manière sélective aux récepteurs I_1 aux imidazolines. Ces récepteurs aux imidazolines sont principalement concentrés dans la portion rostrale de la médulla ventrolatérale, qui joue un rôle important dans le contrôle central du système nerveux sympathique. L'effet de l'interaction avec ces récepteurs I_1 aux imidazolines semble être une diminution de l'activité des nerfs sympathiques. Ceci a été démontré pour les nerfs sympathiques rénaux, splanchniques et cardiaques.

La moxonidine se distingue des autres antihypertenseurs à action centrale en ne montrant qu'une faible affinité pour les récepteurs α_2 -adrénergiques centraux, en comparaison avec son affinité pour les récepteurs I_1 aux imidazolines. Les récepteurs α_2 -adrénergiques sont considérés comme étant la voie intermédiaire par laquelle sont provoquées la sédation et la sécheresse buccale (les effets secondaires les plus fréquents des antihypertenseurs à action centrale).

Les pressions artérielles systolique et diastolique moyennes sont toutes les deux réduites, que ce soit en état de repos ou en faisant des efforts.

Les effets de la moxonidine sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire sont actuellement inconnus.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La moxonidine est rapidement résorbée après administration orale. Chez l'homme environ 90 % d'une dose orale sont résorbés. La pharmacocinétique de la moxonidine n'est pas influencée par l'ingestion d'aliments.

Il n'y a pas de métabolisme du premier passage et la disponibilité biologique est de 88 %.

Distribution

Environ 7 % seulement de la moxonidine sont liés aux protéines plasmatiques humaines ($V_{d_{ss}} = 1,8 \pm 0,4$ l/kg). Les pics plasmatiques de la moxonidine sont atteints 30-180 minutes après l'administration d'un comprimé pelliculé.

Biotransformation

La moxonidine est métabolisée pour 10-20%, principalement en 4,5-déhydromoxonidine et en dérivé aminométhanamidine par l'ouverture du noyau imidazoline. L'effet hypotenseur de la 4,5-déhydromoxonidine ne présente qu'un dixième de celui de la moxonidine; l'effet hypotenseur du dérivé de l'aminométhanamidine s'élève à moins de 1/100.

Elimination

La moxonidine et ses métabolites sont presque entièrement excrétés par voie rénale. Plus de 90 % de la dose sont éliminés par voie rénale dans les 24 heures, tandis qu'à peu près 1% est éliminé dans les

selles. L'excrétion cumulative de la moxonidine inchangée est d'environ 50-75%. Le temps moyen de demi-vie d'élimination plasmatique est de 2,2-2,3 heures et la demi-vie rénale de 2,6-2,8 heures.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée (GFR 30-60 ml/min) l'ASC s'était accru de 85% et la clairance avait diminué de 52%. Le dosage doit être adapté chez ces patients, pour que la dose journalière maximum ne soit pas supérieure à 0,4 mg et la dose maximum par prise ne dépasse pas 0,2 mg.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min) la clairance avait diminué de 68% et la demi-vie d'élimination était prolongée jusqu'à 7 heures. L'utilisation de la moxonidine est contre-indiquée chez ces patients (voir 4.3).

Pharmacocinétique chez les enfants

Il n'existe pas d'études relatives à la pharmacocinétique chez les enfants.

5.3. Données de sécurité précliniques

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

Des études toxicologiques sur le plan de la reproduction n'ont démontré ni d'effets sur la fertilité ni de propriétés tératogènes.

Des effets embryotoxiques ont été observés chez les rats à des doses supérieures à 3 mg/kg/j et chez les lapins à des doses supérieures à 0,7 mg/kg/j. Lors d'une étude périnatale et postnatale chez les rats, le développement et la viabilité des petits étaient affectés à des doses supérieures à 1 mg/kg/j.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

lactose monohydraté
crospovidone
povidone K25
stéarate de magnésium

Enveloppe:

hypromellose
dioxyde de titane (E171)
macrogol 400
oxyde de fer rouge (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Moxonidine EG 0,2 mg comprimés pelliculés: 2 ans

Moxonidine EG 0,4 mg comprimés pelliculés: 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

Moxonidine EG 0,2 et 0,4 mg comprimés pelliculés

Plaquette en PVC/PVDC/Al contenant 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 400 (20 × 20, 10 × 40, seulement en emballages pour les hôpitaux) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA - Esplanade Heysel b22 - 1020 Bruxelles

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Moxonidine EG 0,2 mg comprimés pelliculés : BE256925

Moxonidine EG 0,4 mg comprimés pelliculés : BE256943

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

03/11/2003 / ...

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 09/2018.

Date de mise à jour du texte : 10/2018.