ANSM - Mis à jour le : 18/01/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MOXONIDINE TEVA SANTE 0,4 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Moxonidine..... 0.4 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est un comprimé à 0,2 mg par jour, le matin (il existe des comprimés dosés à 0,2 mg).

En cas de résultat insuffisant après 4 semaines de traitement la posologie peut être portée à 0,4 mg en une ou deux prises par jour au début des repas.

Il est recommandé de ne pas dépasser 0,4 mg par prise et 0,6 mg par jour (en deux prises par jour).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire comprise entre 30 et 60 mL/min) ou une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire comprise entre 15 et 30 mL/min), la posologie initiale est de 0,2 mg par jour. Si nécessaire et si elle est bien tolérée, la posologie pourra être augmentée à 0,4 mg par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et à 0,3 mg par jour ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Chez les patients hémodialysés, la dose journalière est de 0,2 mg. Si nécessaire, et si elle est bien tolérée, la posologie peut être augmentée à 0,4 mg par jour.

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l’enfant et l’adolescent âgé de moins de 18 ans compte-tenu de l’absence de données concernant la sécurité et l’efficacité.

Mode d’administration

MOXONIDINE TEVA SANTE 0,4 mg, comprimé pelliculé peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité connue à la substance active ou à l’un des excipients ;
- une dysfonction sinusale ;
- une bradycardie (fréquence cardiaque au repos 50 battements/minutes) ;
- un bloc auriculo-ventriculaire du 2ème et 3ème degré ;
- une insuffisance cardiaque.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors de la surveillance après la mise sur le marché, des cas de blocs auriculo-ventriculaires de différents degrés ont été rapportés chez des patients traités par la moxonidine. D’après ces cas, le rôle causal de la moxonidine dans le retard de la conduction auriculo-ventriculaire ne peut pas être complètement exclu. Par conséquent, il est recommandé de traiter avec prudence les patients prédisposés au développement d’un bloc auriculo-ventriculaire.

Une attention particulière devra être exercée lors de l’utilisation de la moxonidine chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré, afin d’éviter une bradycardie. La moxonidine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire de degré plus élevé (voir rubrique 4.3).

En l’absence d’expérience clinique documentée, la moxonidine n’est pas recommandée en cas de dépression.

La moxonidine devra être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance coronarienne sévère ou un angor instable en raison de l’expérience limitée dans cette population.

La moxonidine étant principalement éliminée par le rein, une attention particulière est recommandée lors de l’administration chez des patients présentant une insuffisance rénale. Chez ces patients, une adaptation posologique est recommandée, notamment en début de traitement. La posologie initiale journalière est de 0,2 mg. Si nécessaire, et si elle est bien tolérée, la posologie pourra être augmentée à 0,4 mg par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire comprise entre 30 et 60 mL/min) et à 0,3 mg par jour ayant une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire 30 mL/min).

S'il est nécessaire d'interrompre un traitement associant un bêta-bloquant et la moxonidine, il faut d'abord arrêter progressivement le traitement bêta-bloquant, puis la moxonidine quelques jours après.

A ce jour, aucun effet-rebond n’a été observé sur la pression artérielle après arrêt du traitement par la moxonidine. Cependant, il ne faut pas interrompre brutalement le traitement, mais diminuer progressivement la posologie sur une période de 2 semaines.

Les sujets âgés peuvent être plus sensibles aux effets cardio-vasculaires des médicaments antihypertenseurs. Par conséquent, le traitement devra débuter avec la dose la plus faible et l'augmentation de la dose devra être réalisée avec précaution pour prévenir l'apparition de conséquences graves provoquées par ces réactions.

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 glucose ou du galactose (maladie héréditaires rares).

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

Associations déconseillées

+ Alcool

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-bloquant 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.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Baclofène

Majoration du risque hypotenseur ; surveillance de la pression artérielle et adaptation de la posologie si nécessaire.

+ Bêta-bloquant (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

+ Amifostine

Majoration du risque hypotenseur, notamment orthostatique.

+ AINS

Par extrapolation à partir de l'indométacine, réduction de l'effet antihypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices et rétention hydrosodée.

+ Alphabloquants à visée urologique

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

+ Antihypertenseurs alphabloquants

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

+ Neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Autres médicaments sédatifs [les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), les neuroleptiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), les

hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), les antihistaminiques H1 sédatifs, les antihypertenseurs centraux, le baclofène et la thalidomide]

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

L'administration concomitante d'autres produits antihypertenseurs renforce l'effet antihypertenseur de la moxonidine.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent réduire l'efficacité des antihypertenseurs centraux. Par conséquent, l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques avec la moxonidine n'est pas recommandée.

La moxonidine augmente modérément les performances altérées des fonctions cognitives chez les patients recevant du lorazépam.

La moxonidine est excrétée par excrétion tubulaire. Une interaction avec d'autres agents qui sont éliminés par excrétion tubulaire ne peut pas être exclue.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation de la moxonidine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets embryotoxiques (voir rubrique 5.3). La moxonidine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si cela s'avère nécessaire.

Allaitement

La moxonidine passe dans le lait maternel. Par conséquent, son utilisation est déconseillée chez les femmes qui allaitent. Si le traitement par moxonidine est considéré comme indispensable, l'allaitement doit être interrompu.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

La survenue d'une somnolence et de sensations vertigineuses a été rapportée. Il faut garder cela à l'esprit lors de l'exécution de ces tâches.

Il convient également d'attirer l'attention des conducteurs en cas de dépassement des doses thérapeutiques ou d'association à des médications susceptibles de diminuer la vigilance.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de la prise de moxonidine sont :

- sécheresse buccale.
- sensations vertigineuses.
- somnolence.
- asthénie.

Ces effets diminuent le plus souvent après les premières semaines de traitement.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors d'essais cliniques contrôlés versus placebo incluant 886 patients ayant pris la moxonidine :

Système organe /classe (MedDRA)	Très fréquents >1/10	Fréquents >1/100, 1/10	Peu fréquents >1/1000, 1/100
Affections cardiaques			Bradycardie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes
Affections du système nerveux central		Céphalées*, sensations vertigineuses/vertiges, somnolence	Syncope*
Affections vasculaires			Hypotension (incluant hypotension orthostatique)
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale	Diarrhée, nausées / vomissements / dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit	Angiœdème
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	Œdèmes
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale	Douleur du cou
Affections psychiatriques		Insomnie	Nervosité

*la fréquence de ces effets n'était pas augmentée par rapport au 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 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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Symptômes

Parmi les quelques cas de surdosage rapportés, une dose de 19,6 mg a été ingérée en une fois sans effet indésirable grave. Les effets rapportés incluaient : céphalées, sédation, somnolence, hypotension, sensations vertigineuses, asthénie, bradycardie, sécheresse buccale, vomissements, fatigue et douleurs abdominales hautes.

En cas de surdosage important, il est recommandé de surveiller notamment avec attention les troubles de la conscience et la dépression respiratoire.

De plus, sur la base des données observées dans quelques études chez l'animal à doses élevées, une hypertension transitoire, une tachycardie et une hyperglycémie peuvent également survenir.

Traitement

Il n’y a pas d’antidote spécifique connu. En cas d’hypotension, une perfusion de solution de remplissage et l’administration de dopamine peut être envisagée. La bradycardie peut être traitée par l’atropine.

Les effets d’une hypertension paradoxale lors d’un surdosage par la moxonidine peuvent être diminués ou éliminés par l’administration d’antagonistes des récepteurs ?.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIHYPERTENSEUR D'ACTION CENTRALE, code ATC : C02AC05

Mécanisme de l’action pharmacologique

Dans différents modèles animaux, la moxonidine s'est montrée comme un antihypertenseur d'action centrale de structure et de propriétés voisines de celles de la clonidine.

La moxonidine est un agoniste sélectif d'une sous-classe de récepteurs imidazoliniques: les récepteurs imidazoliniques de type I, qui sont concentrés principalement dans la partie rostrale de la mœlle ventro-latérale, zone impliquée dans le contrôle du système nerveux sympathique périphérique. Le mécanisme d'action repose sur la forte affinité de la moxonidine pour les récepteurs imidazoliniques I_1 ce qui se traduit par une baisse du tonus sympathique (démontrée aux niveaux cardiaque, splanchnique et rénal) entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et par voie de conséquence de la pression artérielle.

La moxonidine, en revanche, se distingue des autres antihypertenseurs centraux par une affinité moindre pour les récepteurs alpha 2 adrénergiques centraux qui sont considérés comme responsables d'effets indésirables comme la sécheresse buccale et surtout la somnolence; on serait donc en droit d'espérer une moindre incidence de ce type d'effets avec la moxonidine aux doses usuelles.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

Chez l'homme, la moxonidine a entraîné une réduction significative des résistances vasculaires périphériques et par conséquent de la pression artérielle.

Après six mois de traitement par la moxonidine, au cours d'un essai thérapeutique, il a été observé une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Par rapport à la clonidine, la moxonidine est considérée comme 10 fois plus active au niveau central et 10 fois moins active au niveau périphérique, ainsi l'arrêt du traitement ne devrait pas s'accompagner d'un rebond de l'hypertension artérielle étant donné la moindre affinité aux récepteurs alpha 2 adrénergiques.

Action hémodynamique

Les études réalisées n'ont pas mis en évidence de répercussion sur la fréquence cardiaque, sur l'inotropisme et sur la conduction.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez l'homme, 90 % environ d'une dose orale de moxonidine sont absorbés. La moxonidine ne subit pas d'effet de premier passage hépatique et sa biodisponibilité est de 88 %. Il n'y a pas d'influence de la prise d'aliments.

Les taux plasmatiques maximum sont atteints 30 à 180 mn après la prise.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 7 % seulement (volume de distribution: Vd = 1,8 ± 0,4 l/kg).

Biotransformation

La moxonidine est métabolisée à 10 – 20 %, principalement en 4,5-déshydromoxonidine et en dérivé aminométhanamidine par ouverture du cycle imidazole (l'effet antihypertenseur de la 4,5-déshydromoxonidine représente chez l'animal 1/10ème de celui de la moxonidine, celui du dérivé de l'aminométhanamidine, moins de 1/100ème).

Élimination

La moxonidine et ses métabolites sont éliminés en quasi-totalité par voie rénale. Plus de 90 % de la dose sont éliminés par les reins dans les premières 24 heures suivant l'administration, alors que 1 % seulement est éliminé par les fèces. L'excrétion rénale totale de la moxonidine sous forme inchangée est d'environ 50 à 75 %.

La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique est de 2,2 - 2,3 heures, la demi-vie d'élimination rénale de 2,6 -2,8 heures.

En cas d'insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire = 30 – 60 mL/mn), l'aire sous la courbe augmente de 85 % et la clairance diminue à 52 %.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n’ont montré aucun risque particulier chez l’homme sur la base d’études standards portant sur la sécurité, , de génotoxicité, potentiel carcinogène, et de toxicité sur la reproduction

Les études chez l’animal ont montré des effets embryotoxiques à des doses toxiques pour la mère. Les études de toxicité sur la reproduction n’ont pas montré d’effet sur la fertilité ni de potentiel tératogène. Des effets embryotoxiques ont été observés chez le rat à des doses supérieures ou égales à 9 mg/kg/jour et chez le lapin à des doses supérieures à 0,7 mg/kg/jour. Dans une étude de péri-et post-natalité chez le rat, une influence sur le développement et la vitalité a été notée à des doses supérieures ou égales à 3 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage: oxyde de fer rouge (E172), OPADRY Y-1-7000 [dioxyde de titane (E171), hypromellose (E464), macrogol 400].

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. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30, 50, 90, 98, 100 ou 400 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/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

RATIOPHARM GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
ALLEMAGNE

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

- 374 510-8 ou 34009 374 510 8 6 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 374 511-4 ou 34009 374 511 4 7 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 374 512-0 ou 34009 374 512 0 8 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 374 513-7 ou 34009 374 513 7 6 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 568 575-8 ou 34009 568 575 8 6 : 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 568 576-4 ou 34009 568 576 4 7 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 568 577-0 ou 34009 568 577 0 8 : 400 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/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