



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

moxonidine

PHYSIOTENS 0.2 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 337 782 8 6)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 371 485 2 8)

PHYSIOTENS 0.4 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 337 789 2 7)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 371 486 9 6)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	C02AC05 (agonistes des récepteurs à l'imidazoline)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Hypertension artérielle »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 19/09/1994. Rectificatifs d'AMM du 19 juin 2012 et du 29 janvier 2015 (cf. paragraphe 3.4.3.)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I.	
Classification ATC	2015 C C02 C02A C02AC C02AC05	Système cardiovasculaire Antihypertenseurs Adrénolytique à action centrale Agonistes des récepteurs à l'imidazoline Moxonidine.

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 08/08/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 09 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de PHYSIOTENS était modéré dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hypertension artérielle ».

03.2 Posologie

« La posologie recommandée est un comprimé à 0,2 mg par jour, le matin.

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 existe des comprimés dosés à 0,4 mg). 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.

PHYSIOTENS peut être pris pendant ou en dehors des repas.
Le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans compte-tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Depuis le dernier renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle étude clinique.

► Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude MERSY¹ : étude ouverte observationnelle prospective multicentrique de phase IV évaluant les effets de la moxonidine sur la pression artérielle et sur les paramètres biologiques associés au syndrome métabolique, chez des patients hypertendus, non stabilisés, avec un syndrome métabolique, et prétraités par antihypertenseur(s) ou non. Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs à la moxonidine (0.2 mg à 0.4 mg par jour en une prise pendant 6 mois) avec une PA < 140/90 mmHg ou une PA < 130/80 mmHg pour les patients diabétiques, et le critère de jugement secondaire était les modifications des paramètres biologiques associés au syndrome métabolique (glucose, triglycérides, cholestérol, créatinine, et albumine urinaire).

Les résultats de cet essai thérapeutique ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission concernant l'efficacité de PHYSIOTENS.

04.2 Tolérance

4.2.1 Etude MERSY

Au cours de cette étude d'une durée de 6 mois, et exposant 5603 patient (population ITT) à 0.2 – 0.4 mg de moxonidine par jour, 195 événements indésirables sont survenus chez 132 patients, dont 12 considérés comme graves. Les événements les plus représentés étaient la sécheresse buccale, les sensations vertigineuses, la somnolence, et les céphalées. Aucun décès n'est survenu au cours de cette étude.

4.2.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant la période du 1^{er} février 2011 au 30 septembre 2015).

Sur cette période, le nombre de patients exposés à la moxonidine a été estimé à 2 594 965 patients, et 343 cas graves et non graves (attendus et inattendus) ont été rapportés soit 795 effets indésirables. Les effets indésirables ont concerné majoritairement le système nerveux (n=114) avec principalement anxiété, perturbation de la faculté d'attention et étourdissement, et le système digestif (n=83) avec principalement diarrhée et reflux gastro-œsophagien.

4.2.3 RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et concernent les sections suivantes (cf. annexe 1) :

4.2 Posologie et mode d'administration ;

¹ Chazova I, Schlaich M. P. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY study. International Journal of Hypertension, 2013.

- 4.3 Contre-indications : ajout de « dysfonction sinusale », « bradycardie », « bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} et 3^{ème} degré », et « insuffisance cardiaque » ;
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ;
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : ajout notamment des « bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque » et de médicaments majorant le risque d'hypotension ;
- 4.6 Grossesse et allaitement ;
- 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ;
- 4.8 Effets indésirables ;
- 4.9 Surdosage ;
- 5.3 Données de sécurité précliniques.

► L'ensemble de ces données n'est pas de nature à modifier le profil de tolérance de PHYSIOTENS.

04.3 Données d'utilisation et de prescription

► Selon les données de ventes GERS Ville, les ventes de PHYSIOTENS sur le cumul 2015 représentent :

- 9 231 boîtes de 90 comprimés et 47292 boîtes de 30 comprimés de PHYSIOTENS 0.4 mg,
- et,
- 3 392 boîtes de 90 comprimés et 23007 boîtes de 30 comprimés de PHYSIOTENS 0.2 mg.

Cependant cette spécialité étant générique, les données de ventes GERS de PHYSIOTENS ne reflètent pas l'exposition à la moxonidine en France.

► Selon les données IMS - EPPM (cumul mobile automne 2015), la spécialité PHYSIOTENS 0.4 mg a fait l'objet de 67 038 prescriptions, et PHYSIOTENS 0.2 mg de 33 222 prescriptions. Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour permettre l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{2,3,4}, et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 mars 2011, la place de PHYSIOTENS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée

En première intention du traitement de l'hypertension artérielle essentielle, il est recommandé de prescrire une des cinq classes d'antihypertenseurs ayant montré un bénéfice sur la morbi-mortalité (diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

PHYSIOTENS, n'ayant pas démontré son efficacité en termes de morbi-mortalité, n'est pas recommandé en première intention mais peut aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie.

² SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

³ ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.

⁴ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 9 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.
- ▀ Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation des 5 classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) qui ont démontré un bénéfice en morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et décès toutes causes. Les antihypertenseurs centraux, dont PHYSIOTENS, n'ayant pas démontré leur efficacité sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire ne sont pas recommandés mais peuvent aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PHYSIOTENS reste modéré dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 30 %

▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE : MODIFICATIONS DU RCP DE PHYSIOTENS

Ancien RCP au 9 mars 2011	RCP actuel
4.2. Posologie et mode d'administration 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 existe des comprimés dosés à 0,4 mg). Il est recommandé de ne pas dépasser 0,4 mg par prise et 0,6 mg par jour (soit un comprimé à 0,3 mg matin et soir). 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 prise et 0,4 mg par jour.. 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. Le traitement doit être poursuivi indéfiniment.	4.2. Posologie et mode d'administration 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 existe des comprimés dosés à 0,4 mg). 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. PHYSIOTENS peut être pris pendant ou en dehors des repas. Le traitement doit être poursuivi indéfiniment. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans compte-tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Ancien RCP au 9 mars 2011	RCP actuel
4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants : • états dépressifs graves • hypersensibilité connue à la moxonidine. Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.	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/minute). • un bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} et 3^{ème} degré. • une insuffisance cardiaque.

Ancien RCP au 9 mars 2011	RCP actuel
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. Ne jamais interrompre brutalement le traitement, mais diminuer progressivement la posologie. Comme pour tous les antihypertenseurs, chez les malades présentant des antécédents cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque sévère, insuffisance coronarienne sévère ou angor instable, claudication intermittente, maladie de Raynaud, bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré, maladie du sinus ou dysfonctionnement sinusal, bradycardie sévère), l'administration de la moxonidine se fera sous surveillance médicale régulière. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire comprise entre 15 et 30 ml/min), doivent être étroitement surveillés, notamment en début et au cours du traitement. En l'absence d'expérience clinique documentée, la moxonidine est déconseillée dans les cas suivants : • enfants de moins de 16 ans, • antécédents d'œdème angioneurotique, • maladie de Parkinson, • manifestations épileptiques, • glaucome.	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 1^{er} 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.

Ancien RCP au 9 mars 2011	RCP actuel
	Les sujets âgés peuvent être plus sensibles aux effets cardio-vasculaires des médicaments anti-hypertenseurs. 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 et du galactose (maladie héréditaires rares).
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations déconseillées</u> + 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. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Baclofène Majoration du risque hypotenseur ; surveillance de la pression artérielle et adaptation de la posologie si nécessaire.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations déconseillées</u> + 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. + Béta-bloquant dans l'insuffisance cardiaque Diminution centrale du tonus sympathique et effet vasodilatateur des antihypertenseurs centraux, préjudiciables en cas d'insuffisance cardiaque traitée par béta-bloquant et vasodilatateur. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Baclofène Majoration du risque hypotenseur ; surveillance de la pression artérielle et adaptation de la posologie si nécessaire. + Béta-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.

Ancien RCP au 9 mars 2011	RCP actuel
<u>Associations à prendre en compte</u> + Amifostine Majoration du risque hypotenseur. + AINS Par extrapolation à partir de l'indométacine, réduction de l'effet antihypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices et rétention hydrosodée. + Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison) Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée). + Neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif). L'administration concomitante d'autres produits antihypertenseurs renforce l'effet antihypertenseur de la moxonidine. + Autres dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, carbamates, captodiamine, étifoxine, hypnotiques, neuroleptiques, antihistaminiques H₁ sédatifs, antidépresseurs sédatifs, baclofène, thalidomide] Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.	<u>Associations à prendre en compte</u> + 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 alpha-bloquants Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré. + Neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques Majoration du risque hypotenseur, 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.

Ancien RCP au 9 mars 2011	RCP actuel
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la moxonidine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de la moxonidine est déconseillée pendant la grossesse. <u>Allaitement</u> En l'absence de données sur le passage dans le lait de ce médicament, l'allaitement est déconseillé.	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> 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 embryo-toxiques (voir rubrique 5.3). La moxonidine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si cela s'avère nécessaire. <u>Allaitement</u> La moxonidine passe dans le lait maternel. Par conséquent, son utilisation est déconseillée chez les femmes qui allaitent.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les études comparatives n'ont pas montré d'effet de la moxonidine sur la vigilance aux doses thérapeutiques ; cependant, comme pour tous les antihypertenseurs, en raison des variations individuelles de réponse, il convient d'attirer l'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines sur la possibilité de somnolence. Il convient également d'attirer l'attention des conducteurs en cas de dépassement des doses thérapeutiques ou d'association à des médicaments susceptibles de diminuer la vigilance.	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 médicaments susceptibles de diminuer la vigilance.

Ancien RCP au 9 mars 2011	RCP actuel																																											
4.8. Effets indésirables Quelques effets indésirables ont occasionnellement été rapportés en début de traitement : • sécheresse buccale, • somnolence, • asthénie, • céphalées, • vertiges, • troubles du sommeil, • sensation de faiblesse dans les jambes, • nervosité, • nausées. D'intensité légère et transitoires aux doses thérapeutiques, ces effets disparaissent à la poursuite du traitement. Des effets indésirables cutanés, des cas isolés d'angio-œdème (ou œdème de Quincke), justifiant l'arrêt du traitement, ont été rapportés.	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 : <table><tr><th>Système organe / classe (MedDRA)</th><th>Très fréquents >1/10</th><th>Fréquents >1/100, <1/10</th><th>Peu fréquents >1/1000, <1/100</th></tr><tr><td>Affections cardiaques</td><td></td><td></td><td>Bradycardie</td></tr><tr><td>Affections de l'oreille et du labyrinthe</td><td></td><td></td><td>Acouphènes</td></tr><tr><td>Affections du système nerveux central</td><td></td><td>Céphalées*, sensations vertigineuses/vertiges, somnolence</td><td>Syncope*</td></tr><tr><td>Affections vasculaires</td><td></td><td></td><td>Hypotension* (incluant hypotension orthostatique)</td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td>Sécheresse buccale</td><td>Diarrhée, nausées / vomissements / dyspepsie</td><td></td></tr><tr><td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td><td></td><td>Rash, prurit</td><td>Angioedème</td></tr><tr><td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td><td></td><td>Asthénie</td><td>Œdèmes</td></tr><tr><td>Affections musculo-squelettiques et systémiques</td><td></td><td>Douleur dorsale</td><td>Douleur du cou</td></tr><tr><td>Affections psychiatriques</td><td></td><td>Insomnie</td><td>Nervosité</td></tr></table> *la fréquence de ces effets n'était pas augmentée par rapport au placebo				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	Angioedème	Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	Œdèmes	Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale	Douleur du cou	Affections psychiatriques		Insomnie	Nervosité
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	Angioedème																																									
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	Œdèmes																																									
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale	Douleur du cou																																									
Affections psychiatriques		Insomnie	Nervosité																																									

Ancien RCP au 9 mars 2011	RCP actuel
4.9. Surdosage Dans quelques cas, des doses orales allant jusqu'à 2 mg par jour ont été tolérées sans effet indésirable majeur. En cas de surdosage, les effets prévisibles seraient : • somnolence, • hypotension, • troubles orthostatiques, • bradycardie, • sécheresse buccale, • myosis, • coma, • rarement vomissements, • très rarement augmentations paradoxales de la pression artérielle. Le traitement préconisé consiste en un lavage gastrique, perfusion de glucose et assistance respiratoire.	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 α.