

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de nébivolol (sous forme de chlorhydrate de nébivolol) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 148,79 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de nébivolol (sous forme de chlorhydrate de nébivolol) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 136,29 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé de 9,2 mm, ronds, biconvexes, portant la mention « 515 » imprimée sur une face et présentant une barre de cassure sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux doses égales.

Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg

Comprimés pelliculés jaune pâle de 9,2 mm, ronds, biconvexes, portant la mention « 525 » imprimée sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée de manière adéquate par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée de manière adéquate par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et de 25 mg d'hydrochlorothiazide.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée de manière adéquate par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

La posologie est d'un comprimé (5 mg/12,5 mg) par jour, de préférence au même moment de la journée. Les comprimés peuvent être pris pendant les repas.

Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée de manière adéquate par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

La posologie est d'un comprimé (5 mg/25 mg) par jour, de préférence au même moment de la journée. Les comprimés peuvent être pris pendant les repas.

Personnes âgées

L'expérience étant limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, la prudence s'impose et ces patients doivent être étroitement surveillés.

Insuffisance rénale

Nebivolol/HCT EG ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique

On ne dispose que de données limitées concernant l'insuffisance hépatique ou l'altération de la fonction hépatique. L'utilisation de Nebivolol/HCT EG chez ces patients est donc contre-indiquée.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de Nebivolol/HCT EG chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris pendant les repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au nébivolol, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant un médicament dérivé des sulfamides).
- Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique.
- Anurie, insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 30 ml/min.).
- Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux.
- Maladie du sinus, y compris bloc sino-auriculaire.
- Blocs auriculo-ventriculaires des deuxième et troisième degrés (sans stimulateur cardiaque).
- Bradycardie (fréquence cardiaque < 60 battements par minute avant le début du traitement).
- Hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg).
- Troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères.
- Antécédents de bronchospasmes et d'asthme bronchique.
- Phéochromocytome non traité.
- Acidose métabolique.
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde liées à chacun des composants énumérés ci-dessous s'appliquent également à l'association fixe Nebivolol/HCT EG. (Voir également rubrique 4.8).

Nébivolol

Les mises en garde et précautions suivantes s'appliquent de manière générale aux bêta-bloquants.

Anesthésie

La poursuite du traitement par bêta-bloquant réduit le risque d'arythmie pendant l'induction et l'intubation. Si le traitement par bêta-bloquant est arrêté en vue d'une intervention chirurgicale, il doit être suspendu au moins 24 heures avant l'intervention.

Certains anesthésiques induisant une dépression myocardique doivent être administrés avec prudence. Le patient peut être protégé de la survenue de réactions vagales par l'administration d'atropine par voie intraveineuse.

Effets cardiovasculaires

De manière générale, les antagonistes bêta-adrénergiques ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive (ICC) non traitée, sauf si leur état est stabilisé.

Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par bêta-bloquant sera arrêté progressivement, à savoir sur une période de 1 à 2 semaines. Si nécessaire, un traitement substitutif doit être instauré en même temps pour éviter toute aggravation de l'angor.

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent induire une bradycardie; si la fréquence cardiaque devient inférieure à 50-55 bpm au repos et/ou si le patient présente des symptômes suggérant une bradycardie, il faut réduire la posologie.

Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence:

- chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), car une aggravation de ces troubles peut survenir;
- chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, en raison de l'effet négatif des bêtabloquants sur le temps de conduction;
- chez les patients ayant un angor de Prinzmetal dû à une vasoconstriction des artères coronaires, non compensée et régulée par les récepteurs alpha: les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent augmenter le nombre et la durée des crises d'angor.

L'association du nébivolol avec des inhibiteurs calciques du type vérapamil et diltiazem, avec des antiarythmiques de classe I, ainsi qu'avec des antihypertenseurs d'action centrale n'est généralement pas recommandée; pour plus d'informations, se référer à la rubrique 4.5.

Effets métaboliques/endocriniens

Le nébivolol n'influence pas la glycémie chez les patients diabétiques. La prudence est toutefois de mise chez les patients diabétiques, car le nébivolol peut masquer certains symptômes d'hypoglycémie (tachycardie, palpitations).

En cas d'hyperthyroïdie, les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes tachycardiques. Un arrêt brusque du traitement peut intensifier les symptômes.

Effets respiratoires

Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive, car ils peuvent aggraver la constriction des voies aériennes.

Autres

Les patients ayant des antécédents de psoriasis ne recevront des bêtabloquants qu'après une évaluation minutieuse de la situation.

Les bêtabloquants peuvent accroître la sensibilité vis-à-vis des allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques.

Hydrochlorothiazide

Insuffisance rénale

Les diurétiques thiazidiques ne peuvent apporter un bénéfice optimal que si la fonction rénale est normale. Chez les patients présentant une pathologie rénale, les thiazides peuvent augmenter l'azotémie. Chez les patients insuffisants rénaux, cette substance active peut avoir des effets cumulatifs. En cas de signes d'une insuffisance rénale évolutive, telle que révélée par une élévation de l'azote non protéique, une réévaluation approfondie du traitement s'impose et l'arrêt du traitement diurétique doit être envisagé.

Effets métaboliques et endocriniens

Un traitement par thiazides peut réduire la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux peut être nécessaire (voir rubrique 4.5). Un diabète sucré latent peut se manifester au cours d'un traitement par thiazides. Les bêta-bloquants pourraient augmenter ultérieurement le risque d'une hypoglycémie grave, quand ils sont utilisés en concomitance avec les sulfonurées. Les patients diabétiques doivent être informés qu'ils doivent suivre attentivement leurs taux de glucose dans le sang. (voir Section 4.5).

Des élévations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été associées à des traitements par diurétique thiazidique. Chez certains patients, le traitement thiazidique peut précipiter une hyperuricémie et/ou un accès de goutte.

Déséquilibre électrolytique

Comme pour tout patient recevant un traitement diurétique, une analyse des électrolytes sériques doit être effectuée à intervalles périodiques.

Les thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (y compris une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes avant-coureurs d'un déséquilibre hydro-électrolytique sont les suivants: sécheresse buccale, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleur ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements.

Le risque d'hypokaliémie est accru chez les patients présentant une cirrhose du foie, chez patients avec une diurèse importante, ainsi que chez ceux recevant un apport oral insuffisant en électrolytes et chez ceux recevant un traitement concomitant par des corticostéroïdes ou par l'ACTH (voir rubrique 4.5). Les patients ayant un syndrome du QT long, congénital ou iatrogénique, sont particulièrement exposés à un risque élevé en cas d'hypokaliémie. L'hypokaliémie augmente la cardiotoxicité des glucosides digitaliques et le risque d'arythmies cardiaques. Chez les patients à risque d'hypokaliémie, une surveillance de la kaliémie devra être effectuée plus régulièrement, dès la première semaine de traitement.

Une hyponatrémie de dilution peut survenir chez les patients œdémateux par temps chaud. Le déficit en chlorure est généralement léger et ne nécessite habituellement pas de traitement.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et peuvent provoquer une augmentation intermittente et légère du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une forte hypercalcémie peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. La prise de diurétiques thiazidiques doit être interrompue avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne.

Il a été montré que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Lupus érythémateux

Des poussées ou des activations d'un lupus érythémateux disséminé ont été signalées lors de l'utilisation de thiazides.

Test antidopage

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament pourrait être à l'origine du résultat positif d'un test pratiqué lors des contrôles antidopage.

Autres

Des réactions de sensibilité peuvent survenir chez les patients présentant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

Dans de rares cas, des réactions de photosensibilité ont été rapportées lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement, il est recommandé de l'interrompre. Si la reprise du traitement est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil ou des UV artificiels.

Iode lié aux protéines:

Les dérivés thiazidiques peuvent diminuer les taux sériques d'iode lié aux protéines, sans signe de trouble de la fonction thyroïdienne.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent la survenue soudaine d'une perte d'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire; ils se produisent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent l'instauration du traitement. Non traité, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement primaire consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide dès que possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide doit éventuellement être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les antécédents d'allergie au sulfamide ou à la pénicilline font partie des facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Nebivolol/HCT EG doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Association nébivolol/hydrochlorothiazide

En plus des mises en garde liées à chacun des composants, la précaution suivante s'applique spécifiquement au Nebivolol/HCT EG:

Intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp, malabsorption du glucose-galactose

Ce médicament 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

Interactions pharmacodynamiques:

Nébivolol

Les interactions suivantes s'appliquent de manière générale aux bêta-bloquants.

Associations déconseillées

Antiarythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flécaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexilétine, propafénone): l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé, et l'effet inotrope négatif peut augmenter (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs calciques de type vérapamil/diltiazem: effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. Chez les patients traités par bêtabloquant, l'administration intraveineuse de vérapamil peut donner lieu à une hypotension importante et à un bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4).

Antihypertenseurs à action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyl dopa, rilménidine): l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs à action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque en diminuant le tonus sympathique central (réduction de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque, vasodilatation) (voir rubrique 4.4). Il existe un risque accru d'hypertension rebond en cas d'arrêt brutal du traitement, en particulier si ce dernier survient avant l'arrêt du bêta-bloquant.

Associations à utiliser avec prudence

Antiarythmiques de classe III (amiodarone): l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé.

Anesthésiques halogénés volatiles: l'utilisation concomitante d'antagonistes bêta-adrénrgiques et d'anesthésiques peut atténuer la tachycardie réflexe et accroître le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). En règle générale, il faut éviter d'arrêter brutalement un traitement par bêta-bloquant. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient reçoit Nebivolol/HCT EG.

Insuline et antidiabétiques oraux: même si le nébivolol n'influence pas la glycémie, l'utilisation concomitante peut masquer certains symptômes d'hyperglycémie (palpitations, tachycardie).

Baclofène (agent antispastique), amifostine (adjuvant antinéoplasique): l'utilisation concomitante avec des antihypertenseurs renforcera probablement la chute de tension. Dès lors, il convient d'adapter la posologie de l'antihypertenseur en conséquence.

Associations à prendre en considération

Glycosides digitaliques: l'utilisation concomitante peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Les études cliniques menées avec le nébivolol n'ont mis en évidence aucun signe clinique d'interaction. Le nébivolol n'influe pas la cinétique de la digoxine.

Antagonistes calciques de type dihydropyridine (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine): l'utilisation concomitante peut augmenter le risque

d'hypotension, et on ne peut exclure un risque accru de détérioration ultérieure de la fonction de pompe du ventricule chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Antipsychotiques, antidépresseurs (tricycliques, barbituriques et phénothiazines): l'utilisation concomitante peut augmenter l'effet hypotenseur des bêtabloquants (effet additif).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): n'ont aucun effet sur l'effet antihypertenseur du nébivolol.

Agents sympathicomimétiques: l'utilisation concomitante peut contrecarrer l'effet des antagonistes bêta-adrénergiques. Les agents bêta-adrénergiques peuvent contribuer à la potentialisation de l'activité alpha-adrénergique des agents sympathomimétiques par des effets alpha- et bêta-adrénergiques (risque d'hypertension, de bradycardie sévère et de bloc cardiaque).

Hydrochlorothiazide

Interactions potentielles liées à l'hydrochlorothiazide:

Associations déconseillées

Lithium: La clairance rénale du lithium étant réduite par les thiazides, le risque de toxicité d'un traitement concomitant au lithium pourrait être majoré en cas d'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide. Par conséquent, l'association de Nebivolol/HCT EG et de lithium est déconseillée. Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Médicaments influençant la kaliémie: L'effet de déplétion potassique induit par l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4) peut être potentialisé par l'administration concomitante d'autres médicaments associés à une perte potassique et à une hypokaliémie (p. ex. diurétiques kaliurétiques, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G sodique ou dérivés de l'acide salicylique). De telles associations sont donc déconseillées.

Utilisation concomitante exigeant la prudence

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): Les AINS (par exemple, l'acide acétylsalicylique [> 3 g/jour], les inhibiteurs de la COX2 et les AINS non sélectifs) peuvent réduire l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques.

Sels de calcium: En réduisant l'excrétion du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie du calcium en fonction des résultats.

Glycosides digitaliques: L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie induites par les thiazides peuvent favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

Médicaments influencés par les troubles de la kaliémie: Une surveillance périodique du potassium sérique et de l'ECG est recommandée lorsque Nebivolol/HCT EG est administré avec des médicaments influencés par des troubles de la kaliémie (p. ex.: glycosides digitaliques et antiarythmiques) et avec des médicaments qui induisent des torsades de pointes (tachycardie ventriculaire) (y compris certains antiarythmiques), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointes (tachycardie ventriculaire):

- Antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
- Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide).
- Certains antipsychotiques (p. ex. thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpiride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol).

- Autres agents (p. ex. bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).

Myorelaxants non dépolarisants (p. ex. tubocurarine): L'effet des myorelaxants squelettiques non dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

Médicaments antidiabétiques (agents oraux et insuline): Le traitement par thiazide peut modifier la tolérance au glucose. Un ajustement de la posologie du médicament antidiabétique peut s'imposer (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante de bêta-bloquants avec des sulfonyles pourrait augmenter le risque d'une hypoglycémie grave. (voir Section 4.4).

Metformine: La metformine doit être utilisée avec prudence, compte tenu du risque d'acidose lactique pouvant être induite par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle associée à l'hydrochlorothiazide.

Bêtabloquants et diazoxide: L'effet hyperglycémiant des bêta-bloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazides.

Amines vasopressives (p. ex. noradrénaline): L'effet des amines pressives peut être réduit.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (p. ex. probénécide, sulfapyrazone, allopurinol): Un ajustement de la posologie des médicaments uricosuriques peut s'avérer nécessaire, car l'hydrochlorothiazide peut accroître le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfapyrazone peut s'avérer nécessaire. L'administration concomitante d'un thiazide peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Amantadine: Les thiazides peuvent augmenter le risque d'effets indésirables induits par l'amantadine.

Salicylés: L'hydrochlorothiazide peut augmenter l'effet toxique des salicylés sur le système nerveux central lorsque ceux-ci sont utilisés à forte dose.

Ciclosporine: Un traitement concomitant par ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.

Produits de contraste iodés: En cas de déshydratation liée à la prise d'un diurétique, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement lorsque ces produits de contraste iodés sont utilisés à fortes doses. Les patients devront être réhydratés avant l'administration de ces produits.

Interactions éventuellement liées tant au nébivolol qu'à l'hydrochlorothiazide

Utilisation concomitante à prendre en compte

Autres agents antihypertenseurs: il peut y avoir un effet antihypertenseur additif ou une potentialisation lors de l'utilisation concomitante avec d'autres antihypertenseurs.

Antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, barbituriques, narcotiques et alcool: majoration possible de l'effet hypotenseur et/ou de l'hypotension orthostatique lors de l'utilisation concomitante de Nebivolol/HCT EG.

Interactions pharmacocinétiques:

Nébivolol

Étant donné que le métabolisme du nébivolol implique l'isoenzyme CYP2D6, l'administration concomitante de substances inhibant cette enzyme, telles la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine peut conduire à une augmentation des taux plasmatiques de nébivolol, qui est associée à un risque accru de bradycardie excessive et d'événements indésirables.

La co-administration de cimétidine a augmenté les taux plasmatiques du nébivolol sans modifier l'effet clinique. La co-administration de la ranitidine n'a pas modifié la pharmacocinétique du nébivolol. La co-prescription de nébivolol et d'un anti-acide est possible sous réserve que Nebivolol/HCT EG soit administré pendant le repas et l'anti-acide entre les repas.

L'association du nébivolol à la nifédipine a augmenté légèrement les taux plasmatiques des deux médicaments, sans en modifier les effets cliniques. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'a pas influencé pas la pharmacocinétique du nébivolol. Le nébivolol ne modifie pas la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine.

Hydrochlorothiazide

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions (telles que les *résines de cholestyramine et de colestipol*).

Agents cytotoxiques: Lors de l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'agents cytotoxiques (tels que le *cyclophosphamide, le fluorouracile ou le méthotrexate*) une augmentation de la toxicité médullaire doit être attendue (avec en particulier une granulocytopenie).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Nebivolol/HCT EG chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec chacun des composants ne permettent de déterminer les effets de l'association du nébivolol et de l'hydrochlorothiazide sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Nébivolol

En raison du manque de données, les éventuels effets nocifs du nébivolol lors de son utilisation chez la femme enceinte ne peuvent être établis. Le nébivolol a toutefois des effets pharmacologiques susceptibles de provoquer des effets délétères sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêta-bloquants diminuent la perfusion placentaire; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail prématuré. Des effets indésirables (p. ex. une hypoglycémie ou une bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêtabloquants s'avère nécessaire, il faut préférer un bêtabloquant bêta-1 sélectif.

Sauf en cas de nécessité absolue, le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si un traitement par nébivolol est considéré nécessaire, il convient de surveiller le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance du fœtus. En cas d'effets délétères pour la grossesse ou le fœtus, il faut envisager l'instauration d'un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie surviennent généralement au cours des 3 premiers jours de la vie.

Hydrochlorothiazide

On ne dispose que d'une expérience limitée de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, surtout au cours du premier trimestre. Les études effectuées chez l'animal fournissent des données insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, l'utilisation de cet agent pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse peut compromettre la circulation fœto-placentaire et provoquer des effets fœtaux et néonataux, tels qu'un ictère, des troubles de l'équilibre électrolytique et une thrombocytopenie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter un œdème gestationnel, une hypertension gestationnelle ou une toxémie gravidique, car il existe un risque de diminution du volume plasmatique et d'hyperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter une hypertension essentielle chez la femme enceinte, sauf dans certaines situations rares excluant l'utilisation de tout autre traitement.

Allaitement

On ne sait pas si le nébivolol est excrété dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. La plupart des bêtabloquants, en particulier les composés lipophiles tels que le nébivolol et ses métabolites actifs, sont excrétés dans le lait maternel, bien qu'à un degré variable. L'hydrochlorothiazide est excrété en faibles quantités dans le lait maternel. Les thiazides à dose élevée et provoquant une diurèse intense peuvent inhiber la sécrétion lactée. L'utilisation de Nebivolol/HCT EG pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Nebivolol/HCT EG est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être maintenues les plus faibles possible.

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. Toutefois, en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements et une fatigue peuvent occasionnellement survenir pendant le traitement antihypertenseur.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés séparément pour chacune des substances actives

Nébivolol

Les effets indésirables rapportés après administration de nébivolol seul, pour la plupart d'intensité légère à modérée, sont présentés dans le tableau ci-dessous et classés par classe de systèmes d'organes et par ordre de fréquence:

CLASSES DE SYSTEMES D'ORGANES	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, ≤ 1/100)	Très rare (≤ 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire				œdème de Quincke, hypersensibilité
Affections psychiatriques		cauchemars, dépression		
Affections du système nerveux	céphalées, étourdissements, paresthésie		syncope	
Affections oculaires		altération de la vue		
Affections cardiaques		bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction AV/bloc AV		
Affections		hypotension,		

CLASSES DE SYSTEMES D'ORGANES	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, ≤ 1/100)	Très rare (≤ 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
vasculaires		claudication intermittente (aggravation)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	bronchospasme		
Affections gastro-intestinales	constipation, nausées, diarrhée	dyspepsie, flatulence, vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit, éruption érythémateuse	aggravation d'un psoriasis	urticaire
Affections des organes de reproduction et du sein		impuissance		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	fatigue, œdème			

Suite à l'utilisation de certains antagonistes bêta-adrénergiques, on a également rapporté les réactions indésirables suivantes: hallucinations, psychoses, confusion, froideur/cyanose des extrémités, phénomène de Raynaud, sécheresse oculaire et syndrome oculo-muco-cutané de type practolol.

Hydrochlorothiazide

Les effets indésirables décrits lors de l'utilisation de l'hydrochlorothiazide seul incluent:

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes):

Fréquence indéterminée: cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde).

Affections hématologiques et du système lymphatique: leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplasique, anémie hémolytique, insuffisance médullaire.

Affections du système immunitaire: réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition: anorexie, déshydratation, goutte, diabète sucré, alcalose métabolique, hyperuricémie, déséquilibres électrolytiques (incluant hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypochlorémie, hypercalcémie), hyperglycémie, hyperamylasémie.

Affections psychiatriques: apathie, état de confusion, dépression, nervosité, agitation, troubles du sommeil.

Affections du système nerveux: convulsions, diminution de la conscience, coma, maux de tête, étourdissements, paresthésie, parésie.

Affections oculaires: xanthopsie, vision trouble, (aggravation d'une) myopie, diminution des sécrétions lacrymales, épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire.

Affections de l'oreille et du labyrinthe: vertige.

Affections cardiaques: arythmies cardiaques, palpitations.

Affections vasculaires: hypotension orthostatique, thrombose, embolie, choc

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: détresse respiratoire, pneumopathie, pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales: bouche sèche, nausées, vomissements, gêne gastrique, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, iléus paralytique, flatulence, sialadénite, pancréatite.

Affections hépatobiliaires: ictère choléstatique, cholécystite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: prurit, purpura, urticaire, réactions de photosensibilité, éruption cutanée, lupus érythémateux cutané, vascularite nécrosante, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe.

Affections musculo-squelettiques et systémiques: spasmes musculaires, myalgies.

Affections du rein et des voies urinaires: insuffisance rénale et altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë (peu fréquent), néphrite interstitielle, glycosurie.

Affections des organes de reproduction et du sein: dysfonction érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: asthénie, pyrexie, fatigue, sensation de soif.

Investigations: modification de l'ECG, augmentation de la cholestérolémie, augmentation des triglycérides sanguins.

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

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 :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Symptômes

On ne dispose à ce jour d'aucune donnée concernant le surdosage de nébivolol. Les symptômes du surdosage de bêta-bloquants sont: bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aiguë.

Un surdosage d'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie), ainsi qu'à une déshydratation liée à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents du surdosage d'hydrochlorothiazide sont des nausées et de la somnolence. Une hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glycosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

Traitement

En cas de surdosage ou en cas d'hypersensibilité, le patient doit être placé sous surveillance étroite et traité en unité de soins intensifs. La glycémie doit être contrôlée. Les taux sériques d'électrolytes et la créatininémie seront régulièrement surveillés. L'absorption de tout résidu de médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal peut être évitée par un lavage gastrique et par l'administration de charbon actif et d'un laxatif. La mise en place d'une respiration artificielle peut s'avérer nécessaire. La bradycardie et les réactions vagues importantes seront traitées par l'administration d'atropine ou de méthylatropine. L'hypotension et le choc seront traités par l'administration de plasma ou de substituts du plasma et, si nécessaire, de catécholamines. Les déséquilibres électrolytiques devront être corrigés. L'effet bêta-bloquant peut être neutralisé par l'administration intraveineuse lente de chlorhydrate d'isoprénaline, en démarrant avec une dose approximative de 5 µg/minute, ou de dobutamine, en démarrant avec une dose de 2,5 µg/minute, jusqu'à ce que l'effet souhaité soit obtenu. Dans les cas réfractaires, on peut associer de l'isoprénaline à la dopamine. Si cette association ne produit pas non plus l'effet souhaité, une administration intraveineuse de glucagon pourra être envisagée à raison de 50-100 µg/kg/h. Si nécessaire, il faut répéter l'injection dans l'heure, puis poursuivre - si nécessaire - par une perfusion i.v. de glucagon (70 µg/kg/h). Dans les cas extrêmes de bradycardie réfractaire au traitement, on peut placer un pacemaker.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents bêtabloquants sélectifs et thiazides, code ATC: C07BB12.

Nébivolol/HCT EG est un médicament associant un antagoniste sélectif des récepteurs bêta, le nébivolol, à un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces substances exerce un antihypertenseur additif: la baisse de la tension artérielle obtenue est plus importante que lorsque chacun des composants est administré seul.

Le nébivolol est un racémique de deux énantiomères, le SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et le RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol). Il combine deux activités pharmacologiques:

- c'est un antagoniste compétitif et sélectif des récepteurs bêta: cet effet est attribué à l'énantiomère SRRR (énantiomère d).
- Il possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.

En administration unique et répétée, le nébivolol réduit la fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos et durant l'effort, tant chez les sujets normotendus que chez les patients hypertendus. L'effet antihypertenseur se maintient au cours des traitements chroniques.

Aux doses thérapeutiques, le nébivolol est dépourvu d'antagonisme alpha-adrénergique.

Au cours d'un traitement aigu ou chronique par nébivolol chez les patients hypertendus, on observe une diminution de la résistance vasculaire systémique. Malgré la diminution de la fréquence cardiaque, la réduction du débit cardiaque au repos et à l'effort peut être limitée du fait de l'augmentation du débit systolique. La pertinence clinique de ces différences hémodynamiques, par rapport aux autres antagonistes des récepteurs bêta 1, n'a pas été entièrement établie.

Chez les patients hypertendus, le nébivolol accroît la réponse vasculaire à l'acétylcholine (Ach) dépendant du NO, qui est réduite chez les patients présentant un dysfonctionnement endothélial.

Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont révélé que le nébivolol n'exerce aucune activité sympathomimétique intrinsèque.

Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont révélé qu'aux doses pharmacologiques, le nébivolol n'exerce aucun effet stabilisant de membrane.

Chez les volontaires sains, le nébivolol n'a pas d'effet significatif sur la capacité maximale d'effort ni sur l'endurance.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Les thiazides agissent sur les mécanismes de réabsorption des électrolytes par les tubules rénaux, augmentant ainsi directement et en quantités plus ou moins équivalentes l'excrétion du sodium et des chlorures. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique et augmente l'activité rénine plasmatique ainsi que la sécrétion d'aldostérone, avec pour conséquence une élévation des pertes urinaires de potassium et de bicarbonate, ainsi qu'une baisse du potassium sérique. La diurèse apparaît 2 heures après le début du traitement par hydrochlorothiazide et l'effet maximal est observé environ 4 heures après la prise, l'effet persistant pendant environ 6 à 12 heures.

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative $\geq 50\ 000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95%: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95%: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95%: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration simultanée de nébivolol et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet sur la biodisponibilité de chacun de ces deux substances actives. Le comprimé combiné associant les deux substances actives est bioéquivalent aux deux substances actives administrées séparément.

Nébivolol

Absorption

Les deux énantiomères du nébivolol sont rapidement absorbés après une administration orale. L'absorption du nébivolol n'est pas influencée par la nourriture; le nébivolol peut être administré pendant ou en dehors des repas.

La biodisponibilité orale du nébivolol est d'environ 12% chez les métaboliseurs rapides et est pratiquement complète chez les métaboliseurs lents. À l'état d'équilibre et à dose égale, les concentrations plasmatiques maximales du nébivolol inchangé sont environ 23 fois plus élevées chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Lorsque l'on prend en compte, dans leur ensemble, le produit inchangé et ses métabolites actifs, les concentrations plasmatiques maximales ne diffèrent que d'un facteur 1,3 à 1,4. La vitesse du métabolisme variant de manière individuelle, il faut toujours ajuster la posologie de Nebivolol/HCT EG selon les besoins individuels du patient: les métaboliseurs lents peuvent donc nécessiter des doses plus faibles.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose entre 1 et 30 mg. La pharmacocinétique du nébivolol n'est pas modifiée par l'âge.

Distribution

Dans le plasma, les deux énantiomères du nébivolol sont principalement liés à l'albumine. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 98,1% pour le SRRR-nébivolol et de 97,9% pour le RSSS-nébivolol.

Biotransformation

Le nébivolol est largement métabolisé, en partie en métabolites actifs hydroxylés. Le nébivolol est métabolisé par hydroxylation alicyclique et aromatique, N-déalkylation et glucuroconjugaison; on observe en outre la formation de glucuronides à partir des métabolites hydroxylés. Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est soumis au polymorphisme génétique de l'oxydation associée à l'isoenzyme CYP2D6.

Élimination

Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des énantiomères du nébivolol sont en moyenne de 10 heures. Chez les métaboliseurs lents, elles sont 3 à 5 fois plus longues. Chez les métaboliseurs rapides, les taux plasmatiques de l'énantiomère RSSS sont légèrement plus élevés que ceux de l'énantiomère SRRR. Chez les métaboliseurs lents, cette différence est plus importante. Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des métabolites hydroxylés des deux énantiomères sont en moyenne de 24 heures et sont environ deux fois plus longues chez les métaboliseurs lents.

Chez la plupart des sujets (métaboliseurs rapides), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 heures pour le nébivolol et en quelques jours pour les métabolites hydroxylés.

Une semaine après l'administration, 38% de la dose ingérée est excrétée par voie urinaire et 48% par voie fécale. L'excrétion urinaire du nébivolol sous forme inchangée est inférieure à 0,5% de la dose.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration orale, l'hydrochlorothiazide est bien absorbé (65 à 75%). Les concentrations plasmatiques sont dose-dépendantes, selon une relation linéaire. L'absorption d'hydrochlorothiazide dépend de la vitesse du transit intestinal; elle est augmentée lorsque cette vitesse est lente, par exemple lors d'une administration avec de la nourriture. L'observation des taux plasmatiques pendant au moins

24 heures a montré que la demi-vie varie entre 5,6 et 14,8 heures et que les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 5 heures après la prise.

Distribution

L'hydrochlorothiazide est lié à 68% aux protéines plasmatiques, et son volume de distribution apparent est de 0,83-1,14 l/kg. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

L'hydrochlorothiazide est très faiblement métabolisé. Il est quasi entièrement éliminé dans les urines sous forme inchangée.

Élimination

L'hydrochlorothiazide est principalement éliminé par voie rénale. Plus de 95% de l'hydrochlorothiazide est retrouvé sous forme inchangée dans les urines 3 à 6 heures après une prise orale. Chez les patients souffrant d'une affection rénale, les concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide sont augmentées et la demi-vie d'élimination est allongée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme lors de l'association de nébivolol et d'hydrochlorothiazide. Ces données sont basées sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse de chacune des substances actives.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Polysorbate 80 (E433)
Hypromellose (E15)
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Acide citrique monohydraté
Cellulose microcristalline (PH 102)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Opadry® blanc 03A580004 [5/12,5 mg uniquement]
Opadry® jaune 03A520012 [5/25 mg uniquement]
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Stéarate de polyoxyl (Macrogol)
Cellulose microcristalline (E460)
Oxyde de fer jaune (E172) [5/25 mg uniquement]

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/Aclar /PVC/Alu; plaquettes en OPA/Aluminium/PVC/Alu; ou plaquettes en PVC/Aclar/Alu.

Conditionnements: 10, 28, 30, 98 et 100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

EG	(Eurogenerics)	SA
Esplanade	Heysel	b22
1020 Bruxelles		

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

Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg (plaquette OPA-Alu-PVC-Alu): BE503315
Nebivolol/HCT EG 5 mg/12,5 mg (plaquette PVC-Aclar-PVC-Alu ou PVC-Aclar-Alu): BE503324
Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg (plaquette OPA-Alu-PVC-Alu): BE503333
Nebivolol/HCT EG 5 mg/25 mg (plaquette PVC-Aclar-PVC-Alu of PVC-Aclar-Alu): BE503342

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

Date de première autorisation: 06 décembre 2016

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

Date d'approbation du texte: 11/2024.

Date de mise à jour du texte: 09/2024.