

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nebivolol Mylan 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5,45 mg de chlorhydrate de nébivolol, ce qui correspond à 5 mg de nébivolol.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 145,45 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, ovale, 9,5 mm x 8,5 mm, quadrisécable et portant les inscriptions en relief « N » dans le quadrant supérieur gauche et « L » dans le quadrant supérieur droit sur une face ; quadrisécable et sans inscription sur les quatre quadrants de l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en 4 doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension essentielle.

Insuffisance cardiaque chronique (ICC)

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) stable légère à modérée, en association aux traitements conventionnels chez les patients âgés de 70 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

Adultes :

La dose est d'un comprimé par jour (5 mg), de préférence au même moment chaque jour. L'effet antihypertenseur se manifeste après 1 à 2 semaines de traitement. Parfois, l'effet optimal n'est obtenu qu'après 4 semaines seulement.

Association avec d'autres antihypertenseurs :

Les bêta-bloquants peuvent être administrés seuls ou en association avec d'autres agents antihypertenseurs. A ce jour, une majoration de l'effet antihypertenseur n'a été observée que lors de l'association de 5 mg de nébivolol avec 12,5 mg à 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Patients insuffisants rénaux :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être portée à 5 mg par jour.

Patients insuffisants hépatiques :

Les données relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique ou une altération de la fonction hépatique sont limitées. Dès lors, l'utilisation de nébivolol est contre-indiquée chez ces patients.

Patients âgés :

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose quotidienne peut être portée à 5 mg par jour. Toutefois, compte tenu de l'expérience limitée chez les patients de plus de 75 ans, la prudence est de mise et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Enfants et adolescents :

L'efficacité et la sécurité du nébivolol chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est dès lors pas recommandée.

Insuffisance cardiaque chronique (ICC)

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable doit être instauré par une augmentation progressive de la dose, jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien optimale individuelle. Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique stable, sans insuffisance aiguë au cours des six dernières semaines. Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.

Chez les patients recevant un traitement cardiovasculaire médicamenteux incluant des diurétiques et/ou de la digoxine et/ou des inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) et/ou des antagonistes de l'angiotensine II, la posologie de ces médicaments devra être stabilisée durant les deux semaines précédant l'instauration du traitement par nébivolol.

La phase de titration initiale doit être réalisée selon le schéma suivant, à intervalles de 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance du patient : 1.25 mg de nébivolol, à augmenter à 2,5 mg de nébivolol une fois par jour, ensuite à 5 mg une fois par jour, puis à 10 mg une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 10 mg de nébivolol une fois par jour.

L'instauration du traitement et les augmentations successives de la dose devront être réalisées sous la supervision d'un médecin expérimenté, sur une période d'au moins 2 heures, afin d'assurer que l'état clinique du patient demeure stable (en particulier en termes de pression artérielle, de fréquence cardiaque, de troubles de la conduction et de signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque).

La dose maximale recommandée peut ne pas être atteinte chez tous les patients du fait de la survenue d'évènements indésirables. Si nécessaire, la dose atteinte peut également être diminuée progressivement et réinstaurée selon les besoins. Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou d'intolérance au traitement, il est recommandé en premier lieu de diminuer la dose de nébivolol, voire d'arrêter le traitement immédiatement si nécessaire (en cas d'hypotension sévère, d'aggravation de l'insuffisance cardiaque accompagnée d'œdème pulmonaire aigu, de choc cardiogénique, de bradycardie symptomatique ou de bloc auriculo-ventriculaire).

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le nébivolol est habituellement un traitement au long cours.

Il est déconseillé d'interrompre le traitement par nébivolol brutalement, sous peine d'induire une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque. Si l'arrêt du traitement est nécessaire, la dose doit être réduite progressivement, en la divisant de moitié chaque semaine.

Patients insuffisants rénaux :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire, car la phase de titration visant à atteindre la dose maximale tolérée est adaptée sur base individuelle. On ne dispose d'aucune expérience avec les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (créatinine sérique $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Dès lors, l'utilisation du nébivolol n'est pas recommandée chez ces patients.

Patients insuffisants hépatiques :

Les données étant limitées chez le patient insuffisant hépatique, l'utilisation du nébivolol chez ces patients est contre-indiquée.

Patients âgés :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, car la phase de titration visant à atteindre la dose maximale tolérée est adaptée sur base individuelle.

Enfants et adolescents :

L'efficacité et la sécurité du nébivolol chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est dès lors pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé ou le comprimé divisé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par ex., un verre d'eau). Le comprimé peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique.
- insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux.

En outre, comme pour les autres bêta-bloquants, le nébivolol est contre-indiqué en cas de :

- maladie du sinus, y compris bloc sino-auriculaire ;
- blocs cardiaques des second et troisième degrés (sans pacemaker) ;
- antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique ;
- phéochromocytome non traité ;
- acidose métabolique ;
- bradycardie (fréquence cardiaque < 60 battements par minute avant le début du traitement) ;
- hypotension (pression artérielle systolique $< 90 \text{ mmHg}$) ;
- troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères ;
- associations avec la floctafénine et le sultopride (voir rubrique 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Voir également rubrique 4.8 « Effets indésirables ».

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.

La prudence est de mise avec certains anesthésiques induisant une dépression myocardique. Le patient peut être protégé de la survenue de réactions vagales par l'administration d'atropine par voie intraveineuse.

Cardiovasculaires :

Généralement, les bêta-bloquants ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC) non traitée, à moins qu'elle ne soit stabilisée.

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

Les bêta-bloquants peuvent induire une bradycardie : si la fréquence passe en-dessous de 50-55 battements par minute au repos et/ou si le patient présente des symptômes suggérant une bradycardie, la posologie devra être réduite.

Les bêta-bloquants 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 bêta-bloquants sur le temps de conduction ;
- chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal, en raison de la vasoconstriction non antagonisée des artères coronaires, induite par les récepteurs alpha : les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises d'angor.

L'association du nébivolol avec les inhibiteurs calciques du type vérapamil et diltiazem, avec les antiarythmiques de classe I, ainsi qu'avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Métaboliques/Endocriniennes :

Le nébivolol n'affecte pas la glycémie chez les patients diabétiques. Toutefois, la prudence est de mise chez les patients diabétiques, car le nébivolol peut masquer certains symptômes de l'hypoglycémie (par exemple, tachycardie, palpitations).

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

Respiratoires :

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

Autres :

Des bêta-bloquants ne seront administrés aux patients ayant des antécédents de psoriasis qu'après une évaluation minutieuse de la situation.

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

Les bêta-bloquants peuvent réduire le larmoiement.

L'instauration du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par le nébivolol nécessite une surveillance régulière. Pour la posologie et le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2. Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, sauf en cas d'indication formelle. Pour plus d'information, se référer à la rubrique 4.2.

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 :

Les interactions suivantes concernent les antagonistes bêta-adrénergiques en général.

Associations contre-indiquées :

Floctafénine (AINS) : Les bêta-bloquants peuvent entraver les réactions cardiovasculaires compensatoires associées à une hypotension ou à un choc pouvant être induits par la floctafénine.

Sultopride (antipsychotique) : le bisoprolol ne doit pas être administré en concomitance avec le sultopride en raison du risque accru d'arythmie ventriculaire.

Associations non recommandées :

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 être augmenté (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs calciques (de type vérapamil/diltiazem) : Effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration du vérapamil par voie intraveineuse chez les patients traités par bêta-bloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4).

Antihypertenseurs d'action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyldopa, rilménidine) : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (réduction de la fréquence 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 s'il a lieu avant l'arrêt du bêta-bloquant.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

Antiarythmiques de classe III (amiodarone) : Il existe un risque de potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Anesthésiques (volatiles halogénés) : l'administration concomitante de bêta-bloquants et d'anesthésiques peut réduire la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). En règle générale, il convient d'éviter l'arrêt brutal d'un traitement par bêta-bloquant. L'anesthésiste doit être averti lorsque le patient est traité par nébivolol.

Insuline et antidiabétiques oraux : bien que le nébivolol n'affecte pas la glycémie, une telle association peut masquer certains symptômes d'hypoglycémie (palpitations, tachycardie).

Baclofène (antispasmodique), amifostine (antinéoplasique) :

L'administration concomitante avec des antihypertenseurs étant susceptible d'aggraver l'hypotension, la dose de l'antihypertenseur doit être ajustée en conséquence.

Méfloquine (antipaludique): En théorie, une co-administration avec des antagonistes α (alpha)-adrénergiques peut contribuer à prolonger l'intervalle QTc.

Associations à prendre en compte :

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.

Inhibiteurs calciques du type dihydropyridine (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine): l'utilisation concomitante peut accroître le risque d'hypotension, et un risque accru de détérioration de la fonction ventriculaire ne peut être exclu chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Antipsychotiques, antidépresseurs (tricycliques et phénothiazines), *sédatifs* (p. ex. barbituriques), *dérivés nitrés organiques et autres antihypertenseurs* : l'utilisation concomitante peut augmenter l'effet hypotenseur des bêta-bloquants (effet additif).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : n'ont aucun effet sur l'effet antihypertenseur du nébivolol. À noter que les faibles doses quotidiennes antithrombotiques de l'acide acétylsalicylique (p.ex., 50 ou 100 mg) peuvent être associées sans risque au nébivolol.

Sympathomimétiques : l'utilisation concomitante peut neutraliser l'effet des bêta-bloquants. 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).

Interactions pharmacocinétiques :

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, la quinidine, la terbinafine, le bupropion, la chloroquine et la lévomépromazine, peut conduire à une augmentation des taux plasmatiques de nébivolol, qui est associée à un risque accru de bradycardie excessive et d'évènements indésirables.

L'association du nébivolol à la nicardipine a augmenté les taux plasmatiques du nébivolol, sans modifier les effets cliniques. La co-administration de la ranitidine n'a pas modifié la pharmacocinétique du nébivolol. La co-administration du nébivolol et d'antiacides est possible à condition que le nébivolol soit pris pendant le repas et l'antiacide entre les repas.

L'association du nébivolol à la nicardipine a augmenté légèrement les taux plasmatiques des deux médicaments, sans 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le nébivolol possède des propriétés pharmacologiques qui peuvent entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou sur 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, à des morts intra-utérines, à des avortements ou à un travail prématuré.

Des effets indésirables (par exemple une hypoglycémie ou une bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêta-bloquants est nécessaire, il faut préférer un bêta-bloquant bêta-₁ sélectif.

Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Si un traitement par le nébivolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il convient d'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.

Allaitement

Les études menées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. Toutefois, l'excrétion du nébivolol dans le lait maternel chez la femme n'a pas été établie. La plupart des bêta-bloquants, en particulier les composés lipophiles tels que le nébivolol et ses métabolites actifs, passent dans le lait maternel, bien qu'à un degré variable. Dès lors, l'allaitement n'est pas recommandé pendant un traitement par nébivolol.

4.7 Effets sur l'aptitude à la 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. Les études pharmacodynamiques ont montré que nébivolol 5 mg n'affecte pas la fonction psychomotrice.

Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements et une fatigue peuvent se produire occasionnellement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés séparément pour l'hypertension et pour l'insuffisance cardiaque chronique, compte tenu des différences entre ces pathologies.

Hypertension

Les effets indésirables rapportés, d'intensité faible à modérée dans la plupart des cas, sont présentés ci-dessous sous la forme de tableau, classés par classe de systèmes d'organe et par fréquence :

Résumé des caractéristiques du produit

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100)	Très rare < 1/10.000,	Fréquence indéterminée (ne peut être estimées 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 vision		
Affections cardiaques		Bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire		
Affections vasculaires		Hypotension (augmentation), claudication intermittente		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Bronchospasme		
Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées, diarrhée	Dyspepsie, flatulence, vomissements		

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Prurit, éruption cutanée 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			

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés avec certains antagonistes bêta-adrénergiques : hallucinations, psychoses, confusion, extrémités froides/cyanosées, phénomène de Raynaud, sécheresse oculaire et syndrome oculo-muco-cutané de type practolol.

Insuffisance cardiaque chronique

Des données relatives aux effets indésirables chez les patients ICC sont disponibles pour une étude clinique contrôlée par placebo, incluant 1067 patients prenant le nébivolol et 1061 patients prenant le placebo. Dans le cadre de cette étude, un total de 449 patients sous nébivolol (42,1%) a rapporté des effets indésirables au moins potentiellement liés au traitement, par rapport à 334 patients sous placebo (31,5%). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par nébivolol ont été une bradycardie et des étourdissements, tous deux survenus chez environ 11% des patients. Les fréquences correspondantes parmi les patients sous placebo étaient d'environ 2 et 7%, respectivement.

Les incidences suivantes ont été rapportées pour les effets indésirables (du moins ceux éventuellement liés au médicament) considérés comme étant spécifiquement pertinents dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique :

- Une aggravation de l'insuffisance cardiaque s'est produite chez 5,8% des patients sous nébivolol comparé à 5,2% des patients sous placebo.
- Une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,1% des patients sous nébivolol comparé à 1,0% des patients sous placebo.
- Une intolérance au médicament s'est produite chez 1,6% des patients sous nébivolol comparé à 0,8% des patients sous placebo.
- Un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré s'est produit chez 1,4% des patients sous nébivolol comparé à 0,9% des patients sous placebo.
- Des œdèmes des membres inférieurs sont apparus chez 1,0% des patients sous nébivolol comparé à 0,2% des patients sous 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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

On ne dispose à ce jour d'aucune donnée sur le surdosage de nébivolol.

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage de bêta-bloquants sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aiguë.

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. 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 vagales 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, par des catécholamines.

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, l'isoprénaline peut être associée à la dopamine. Si cette association ne produit pas l'effet souhaité non plus, une administration intraveineuse de glucagon pourra être envisagée à raison de 50-100 µg/kg. Si nécessaire, l'injection pourra être répétée dans l'heure et être suivie, si nécessaire, d'une perfusion intraveineuse de glucagon à raison de 70 µg/kg/h. Dans les cas extrêmes de bradycardie résistante au traitement, un pacemaker pourra être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Bêta-bloquants, sélectifs, code ATC : C07AB12.

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 : cette activité est attribuée au SRRR-énantiomère (énantiomère d).
- Il possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.

À dose unique et à doses répétées, 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 est maintenu 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 bêta₁, n'a pas été entièrement établie.

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

Dans une étude de morbi-mortalité contrôlée contre placebo, menée chez 2128 patients de 70 ans et plus (âge médian 75,2 ans) atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable, avec ou sans altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG moyenne : 36 ± 12,3%, avec la répartition suivante : FEVG inférieure à 35% chez 56% des patients, FEVG comprise entre 35% et 45% chez 25% des patients et FEVG supérieure à 45% chez 19% des patients) suivis pendant une durée moyenne de 20 mois, le nébivolol, en sus du traitement conventionnel, a prolongé de façon significative le délai avant la survenue de décès ou d'hospitalisations pour causes cardiovasculaires (critère principal d'évaluation d'efficacité), avec une réduction relative du risque de 14% (réduction absolue : 4,2%). Cette réduction du risque s'est manifestée après 6 mois de traitement et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (durée médiane : 18 mois). L'effet du nébivolol était indépendant de l'âge, du sexe ou de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de la population de l'étude. Le bénéfice en termes de mortalité toutes causes confondues n'a pas atteint le seuil de signification statistique par rapport au placebo (réduction absolue : 2,3%).

Une diminution du nombre de morts subites a été observée chez les patients traités par nébivolol (4,1% contre 6,6%, réduction relative de 38%).

Les études expérimentales menées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré que le nébivolol n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque.

Les études expérimentales menées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré qu'aux doses pharmacologiques, le nébivolol n'a pas d'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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le nébivolol est un bêta-bloquant lipophile cardiosélectif, sans activité sympathique intrinsèque ni propriétés de stabilisateur de membrane (l-énantiomère). Il exerce également un effet vasodilatateur médié par l'oxyde nitrique (d-énantiomère).

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.

Distribution

Dans le plasma, les 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-désalkylation et glucuronidation ; en outre, on observe 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. 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, le pic des concentrations plasmatiques du nébivolol inchangé est environ 23 fois plus élevé chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Lorsque l'on prend en compte le produit inchangé et ses métabolites actifs, les pics de concentration plasmatique ne diffèrent que d'un facteur 1,3 à 1,4. Du fait des variations observées dans la vitesse du métabolisme, la posologie de nébivolol doit toujours être adaptée aux besoins de chaque patient. Des doses plus faibles peuvent donc être nécessaires chez les métaboliseurs lents.

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.

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

Elimination

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.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Amidon de maïs
Polysorbate 80
Hypromellose
Cellulose microcristalline
Silice, colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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 thermoformées en PVC/PVdC – Alu en conditionnements de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés.

Plaquettes thermoformées en PVC/PVdC – Alu pour délivrance à l'unité en conditionnements de 28x1, 56x1 et 100x1.

Flacons opaques en HDPE dotés d'un bouchon en polypropylène contenant 100 ou 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Mylan bvba/sprl
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart
Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE335797 (plaquette thermoformée)
BE335806 (flacon)

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

Date de première autorisation : 6/03/2009
Date de dernier renouvellement: 05/10/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2021

Date d'approbation: 07/2021