

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nebivolol Sandoz 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de nébivolol (sous forme de chlorhydrate).

Excipient à effet connu: 134,9 mg de lactose (sous forme de monohydrate) par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs ou blanc cassé, en forme de trèfle à quatre feuilles sur une face, convexe sur l'autre face, quadrisécable avec barres de cassure sur les deux faces.

Diamètre : 9 mm

Le comprimé peut être divisé en quatre 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 faible à modérée en plus des traitements standard chez les patients âgés de 70 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

a) Hypertension

Adultes

La posologie est d'un comprimé (5 mg) par jour, de préférence à la même heure chaque jour.

L'effet antihypertenseur devient perceptible après 1-2 semaines de traitement. Occasionnellement, l'effet optimal n'est atteint qu'après seulement 4 semaines.

Association à d'autres antihypertenseurs

Les bêtabloquants peuvent être utilisés seuls ou en association à d'autres antihypertenseurs. A ce jour, un effet antihypertenseur additionnel n'a été observé que lorsque Nebivolol Sandoz 5 mg est associé à de l'hydrochlorothiazide 12,5-25 mg.

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux, la posologie initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée à 5 mg.

Patients présentant une insuffisance hépatique

On dispose de peu de données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique ou une perturbation de la fonction hépatique. Dès lors, l'utilisation de Nebivolol Sandoz est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Personnes âgées

Chez les patients de plus de 65 ans, la posologie initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée à 5 mg. Toutefois, au vu 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

La sécurité et l'efficacité de Nebivolol n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée.

b) Insuffisance cardiaque chronique (ICC)

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable doit être instauré avec un titrage progressif de la dose, jusqu'à ce que l'on atteigne la dose de maintien individuelle optimale.

Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique sans décompensation aiguë de l'insuffisance cardiaque au cours des six dernières semaines.

Le médecin traitant doit de préférence, être expérimenté dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.

Pour les patients qui reçoivent un traitement cardiovasculaire incluant des diurétiques et/ou de la digoxine et/ou des IEC et/ou des antagonistes de l'angiotensine II, le dosage de ces médicaments doit être stabilisé depuis deux semaines avant d'instaurer le traitement par Nebivolol Sandoz.

Le titrage initial doit être effectué en respectant les étapes suivantes, à des intervalles de 1-2 semaines et en fonction du seuil de tolérance du patient :

1,25 mg de nébivolol une fois par jour, à augmenter à 2,5 mg de nébivolol une fois par jour, puis à 5 mg une fois par jour et enfin 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 chaque augmentation de la dose doivent se faire sous surveillance par un médecin expérimenté pendant au moins 2 heures afin de s'assurer que l'état clinique du patient (plus particulièrement la pression artérielle, le rythme cardiaque, les troubles de la conduction, les signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque) reste stable.

En raison de la possibilité d'effets indésirables, tous les patients ne peuvent pas recevoir la dose maximale recommandée. Si nécessaire, la posologie atteinte peut aussi être réduite pas à pas et réintroduite lorsque l'état du patient le permet.

Durant la phase de titrage, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou d'intolérance, il est recommandé de réduire d'abord la dose de nébivolol, ou d'interrompre immédiatement le traitement si nécessaire (en cas d'hypotension sévère, d'aggravation de l'insuffisance cardiaque avec œdème pulmonaire aigu, de choc cardiogénique, de bradycardie symptomatique ou de bloc AV).

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

Le traitement par nébivolol ne peut être interrompu subitement car ceci pourrait engendrer une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque. Si l'interruption du traitement est nécessaire, la posologie doit être graduellement réduite de moitié chaque semaine.

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée étant donné que le titrage jusqu'à la dose maximale tolérée s'opère individuellement. On ne dispose d'aucune expérience concernant les patients présentant une insuffisance rénale sévère (créatinine sérique $\geq 250\mu\text{mol/L}$). Dès lors, l'utilisation de nébivolol n'est pas recommandée chez ces patients.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Les données concernant les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sont limitées. Par conséquent, l'utilisation de Nebivolol Sandoz est contre-indiquée chez ces patients.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire étant donné que le titrage jusqu'à la dose maximale tolérée s'opère individuellement.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Nebivolol n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée.

Mode d'administration :

Le comprimé doit être avalé avec une quantité de liquide suffisante (ex. : un verre d'eau), au moment ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- insuffisance hépatique ou perturbation de la fonction hépatique ;
- insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation cardiaque nécessitant un traitement inotropique i.v.;

De plus, tout comme les autres bêtabloquants, Nebivolol Sandoz est contre-indiqué en cas de

- maladie du nœud sinusal, y compris bloc sino-auriculaire ;
- bloc cardiaque du deuxième et du troisième degré (sans pacemaker) ;
- antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique ;
- phéochromocytome non traité ;
- acidose métabolique ;
- bradycardie (rythme cardiaque < 60 ppm avant l'instauration du traitement) ;
- hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg) ;
- troubles circulatoires périphériques sévères.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Voir aussi rubrique 4.8.

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

Anesthésie

La poursuite du traitement bêtabloquant réduit le risque d'arythmies pendant l'induction et l'intubation. Si le traitement bêtabloquant est suspendu en préparation de l'intervention chirurgicale, l'administration de l'antagoniste bêta-adrénergique doit être interrompue au moins 24 heures auparavant.

La prudence est de mise avec certains anesthésiques qui induisent une dépression myocardique. Le patient peut être protégé contre les réactions vagues par l'administration intraveineuse d'atropine.

Cardiovasculaire

En général, les antagonistes bêta-adrénergiques ne peuvent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (IC) non traitée, sauf si l'état de ces patients s'est stabilisé.

Chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique, le traitement par antagoniste bêta-adrénergique doit être interrompu graduellement, c'est-à-dire sur 1-2 semaines. Si nécessaire, un traitement de remplacement peut être instauré simultanément afin de prévenir une exacerbation de l'angor.

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent induire une bradycardie : si le pouls descend en dessous de 50-55 ppm au repos et/ou si le patient observe des symptômes faisant penser à une bradycardie, la posologie doit être réduite.

Les antagonistes bêta-adrénergiques doivent être utilisés avec prudence chez :

- les patients avec des troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), étant donné le risque d'aggravation de ces troubles ;
- les patients avec un bloc cardiaque de premier degré, en raison de l'effet négatif des bêtabloquants sur le temps de conduction ;
- les patients avec un angor de Prinzmetal dû à une vasoconstriction coronarienne médiée par un récepteur alpha non opposé: les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent augmenter le nombre et la durée des crises d'angor.

L'association de nébivolol à des antagonistes calciques de type vérapamil et diltiazem, à des antiarythmiques de classe I et à des antihypertenseurs à action centrale n'est généralement pas recommandée ; pour plus de détails, voir rubrique 4.5.

Métabolique/Endocrinologique

Nébivolol n'affecte pas les taux de glucose chez les patients diabétiques. Il convient toutefois d'être prudent chez les patients diabétiques étant donné que le nébivolol peut masquer certains symptômes de l'hypoglycémie (tachycardie, palpitations). Les bêta-bloquants pourraient de surcroît augmenter le risque d'une hypoglycémie sévère, 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 rubrique 4.5).

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent masquer des symptômes tachycardiques d'hyperthyroïdie. Une interruption soudaine du traitement risque d'intensifier ces symptômes.

Respiratoire

Chez les patients présentant des troubles pulmonaires obstructifs chroniques, les antagonistes bêta-adrénergiques doivent être utilisés avec prudence en raison du risque d'aggravation de la constriction des voies aériennes.

Autres

Les patients ayant des antécédents de psoriasis ne peuvent prendre des antagonistes bêta-adrénergiques qu'après une évaluation minutieuse.

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent augmenter la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques.

L'instauration du traitement d'une insuffisance cardiaque chronique par nébivolol nécessite un contrôle régulier. Pour la posologie et le mode d'administration, veuillez vous référer à la rubrique 4.2. Une interruption abrupte du traitement n'est pas recommandée, sauf en cas de réelle nécessité (voir aussi rubrique 4.2).

Nébivolol Sandoz contient du lactose et du sodium

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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacodynamiques :

Les interactions suivantes sont d'application pour les antagonistes bêta-adrénergiques en général.

Associations non recommandées

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

Antagonistes calciques de type vérapamil/diltiazem : influence négative sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients suivant un traitement par bêtabloquants peut provoquer une hypotension profonde et un bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4).

Antihypertenseurs à action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyldopa, rilménidine) : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs à action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par une réduction du tonus sympathique central (réduction de la fréquence et du débit cardiaques, vasodilatation) (voir rubrique 4.4). Un arrêt soudain, surtout avant l'arrêt du bêtabloquant, peut accroître le risque d'hypertension rebond.

Associations à utiliser avec prudence

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

Anesthésiques volatils halogénés : l'utilisation concomitante d'antagonistes bêta-adrénergiques et d'anesthésiques peut atténuer la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). En règle générale, il faut éviter un arrêt soudain du traitement bêtabloquant. L'anesthésiste doit être informé si le patient reçoit un traitement par Nebivolol Sandoz.

Insuline et antidiabétiques oraux : bien que le nébivolol n'affecte pas le taux de glucose, l'usage concomitant peut masquer certains symptômes d'hypoglycémie (palpitations, tachycardie). L'utilisation concomitante de bêta-bloquants avec des sulfonylurées pourrait augmenter le risque d'une hypoglycémie sévère (voir rubrique 4.4).

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 avec le nébivolol n'ont apporté aucune preuve clinique d'interaction. Nebivolol n'influence pas la cinétique de la digoxine.

Antagonistes calciques de type dihydropyridine (amlodopine, fêlodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine) : l'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'hypotension. Un accroissement du risque de détérioration ultérieure de la fonction de pompe ventriculaire chez les patients insuffisants cardiaques ne peut pas être exclu.

Antipsychotiques, antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques, barbituriques et phénothiazines) : l'usage concomitant peut augmenter l'effet antihypertenseur des bêtabloquants (effet additionnel).

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

Agents sympathicomimétiques : l'utilisation concomitante peut contrecarrer l'effet des antagonistes bêta-adrénergiques. Les agents bêta-adrénergiques peuvent induire une activité alpha-adrénergique non opposée des agents sympathicomimétiques, avec des effets aussi bien alpha- que bêta-adrénergiques (risque d'hypertension, bradycardie sévère et bloc cardiaque).

Interactions pharmacocinétiques :

Etant donné que le métabolisme du nébivolol implique l'isoenzyme CYP2D6, l'association à des substances inhibant cette enzyme, plus particulièrement la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine peut occasionner une augmentation des taux plasmatiques de nébivolol associée à un risque accru de bradycardie excessive et d'effets indésirables.

L'administration concomitante de cimétidine a entraîné une augmentation des taux plasmatiques de nébivolol, sans changer l'effet clinique. L'administration concomitante de ranitidine n'a pas affecté la pharmacocinétique du nébivolol. Les deux traitements peuvent être prescrits simultanément à condition que Nebivolol soit pris avec un repas et l'antiacide entre les repas.

L'association de nébivolol à la nicardipine a légèrement augmenté les taux plasmatiques des deux médicaments, sans changer l'effet clinique. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'a pas affecté la pharmacocinétique du nébivolol. Nebivolol n'a aucune incidence sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la warfarine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Nébivolol a des propriétés pharmacologiques qui peuvent induire des effets délétères sur la grossesse et/ou le fœtus et/ou le nouveau-né. En général, les bêtabloquants réduisent la perfusion placentaire, ce qui a été associé à un retard de croissance, à un décès intra-utérin, à un avortement ou à un travail précoce. Des effets indésirables (par ex. hypoglycémie et bradycardie) peuvent se manifester chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par antagonistes bêta-adrénergiques est nécessaire, il est préférable d'opter pour des antagonistes bêta₁-sélectifs.

Nebivolol Sandoz ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de réelle nécessité. Si le traitement par nébivolol est jugé nécessaire, il y a lieu de surveiller le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale. En cas d'effets délétères sur la grossesse ou sur le fœtus, un traitement alternatif doit être considéré. Le nouveau-né doit être surveillé de près. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie se manifestent en général dans les 3 premiers jours.

Allaitement

Les études animales ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si ce médicament est également excrété dans le lait humain. La plupart des bêtabloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites actifs, passent dans le lait maternel, bien qu'à des degrés divers. C'est pourquoi, il n'est pas recommandé d'allaiter son enfant lors d'un traitement par Nebivolol Sandoz.

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. Les études pharmacodynamiques ont révélé que Nebivolol Sandoz 5 mg n'affecte pas la fonction psychomotrice. Lorsque le patient conduit un véhicule ou utilise une machine, il convient de prendre en compte la possibilité de vertiges et de fatigue.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont décrits séparément pour l'hypertension et l'ICC en raison des différences entre ces deux affections.

Hypertension

Les effets indésirables sont repris ci-dessous, qui sont dans la plupart des cas d'intensité légère à modérée, classifiés par système d'organes et par fréquence :

Système d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 to < 1/100)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				oedème angioneurotique, hypersensibilité

Affections psychiatriques		cauchemars, dépression		
Affections du système nerveux	maux de tête, vertiges, paresthésie		syncope	
Affections oculaires		vision trouble		
Affections cardiaques		bradycardie, insuffisance cardiaque, conduction AV ralentie/ bloc AV		
Affections vasculaires		hypotension, (augmentation de la) claudication intermittente		
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 cutanée érythémateuse	psoriasis aggravé	urticaire
Affections des organes de reproduction et du sein		impuissance		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue, oedème			

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

Insuffisance cardiaque chronique (ICC)

Les données relatives aux effets indésirables chez les patients atteints d'ICC sont issues d'une étude clinique contrôlée par placebo, impliquant 1067 patients prenant du nébivolol et 1061 patients prenant un placebo. Dans cette étude, 449 patients sous nébivolol (42,1%) ont rapporté des effets indésirables au moins potentiellement liés, contre 334 patients sous placebo (31,5%). Les effets indésirables les plus souvent rapportés parmi les patients sous nébivolol étaient la bradycardie et un état de fatigue, se manifestant chez environ 11% des patients. Les fréquences correspondantes parmi les patients sous placebo étaient respectivement d'environ 2% et 7%.

Les incidences suivantes ont été rapportées pour les effets indésirables (au moins potentiellement liés) considérés comme 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 contre 5,2% des patients sous placebo.
- Une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,1% des patients sous nébivolol contre 1,0% des patients sous placebo.
- Une intolérance au médicament a été observée chez 1,6% des patients sous nébivolol contre 0,8% des patients sous placebo.

- Un bloc auriculo-ventriculaire de premier degré s'est manifesté chez 1,4% des patients sous nébivolol contre 0,9% des patients sous placebo.
- Un œdème des membres inférieurs a été rapporté chez 1,0% des patients sous nébivolol contre 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

On ne dispose d'aucune information sur le surdosage de Nebivolol Sandoz.

Symptômes

Les symptômes de surdosage par bêtabloquants sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aiguë.

Traitement

En cas de surdosage ou d'hypersensibilité, le patient doit être placé sous surveillance étroite et être traité dans un service de soins intensifs. Il y a lieu de contrôler les taux de glucose sanguin. L'absorption de tout résidu du médicament toujours présent dans le tractus gastro-intestinal peut être évité par un lavage gastrique et l'administration de charbon actif et d'un laxatif. La respiration artificielle peut être requise. La bradycardie ou les réactions vagales excessives doivent être traitées en administrant de l'atropine ou de la méthylatropine. L'hypotension et le choc doivent être traités par l'administration de plasma/substituts de plasma et si nécessaire, de catécholamines. L'effet bêtabloquant peut être contrecarré par l'administration intraveineuse lente d'hydrochlorure d'isoprénaline, en commençant par une dose d'environ 5 µg/minute, ou de dobutamine, en commençant par une dose de 2,5 µg/minute, et ce jusqu'à ce que l'effet requis soit obtenu. Dans les cas réfractaires, l'isoprénaline peut être associée à de la dopamine. Si ceci ne produit pas l'effet escompté, l'administration de glucagon 50-100 µg/kg i.v. peut être considérée. Si nécessaire, l'injection peut être répétée après une heure, et suivie – en cas de besoin – par une perfusion i.v. de glucagon 70 µg/kg/h. Dans les cas extrêmes de bradycardie résistante au traitement, un pacemaker peut être installé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêtabloquants sélectifs.

Code ATC : C07AB12

Nebivolol est un mélange racémique de deux énantiomères, à savoir 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 du récepteur bêta₁ : cet effet est attribué à l'énantiomère SRRR (énantiomère d).
- Il a de légères propriétés vasodilatatrices dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.

Des doses uniques et répétées de nébivolol réduisent la fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos et à l'effort, tant chez les sujets normotendus qu'hypertendus. L'effet antihypertenseur est maintenu lors du traitement chronique.

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

Lors d'un traitement aigu et chronique par nébivolol chez des patients hypertendus, la résistance vasculaire systémique est réduite. Malgré la réduction de la fréquence cardiaque, la réduction du débit cardiaque au repos et à l'effort peut être limitée en raison d'une augmentation du volume systolique. La pertinence clinique de ces différences hémodynamiques par rapport à d'autres antagonistes bêta-adrénergiques n'a pas été complètement établie.

Chez les patients hypertendus, le nébivolol augmente la réponse vasculaire médiée par le NO à l'acétylcholine (ACh), qui est réduite chez les patients présentant un dysfonctionnement endothélial. Dans une étude de mortalité-morbidité contrôlée par placebo menée chez 2128 patients ≥ 70 ans (âge médian 75,2 ans) atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable avec ou sans perturbation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG moyenne : $36 \pm 12,3\%$, avec la distribution suivante : FEVG de moins de 35% chez 56% des patients, FEVG 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, prescrit en complément du traitement standard, a prolongé de manière significative le délai de survenue de décès ou d'hospitalisations pour raisons cardiovasculaires (critère primaire d'évaluation pour l'efficacité) avec une réduction relative du risque de 14% (réduction absolue : 4,2%). Cette réduction du risque a été obtenue après 6 mois de traitement et a été maintenue pendant toute la durée du traitement (durée médiane : 18 mois). L'effet du nébivolol était indépendant de l'âge, du sexe et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de la population étudiée. Le bénéfice en termes de mortalité toutes causes confondues n'a pas atteint le niveau de pertinence statistiquement significatif par rapport au placebo (réduction absolue : 2,3%).

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

Des expériences in vitro et in vivo menées sur des animaux ont montré que Nebivolol n'a pas d'activité sympathicomimétique intrinsèque.

Des expériences in vitro et in vivo menées sur des animaux ont montré que lorsqu'il est administré à des doses pharmacologiques, le nébivolol n'exerce aucune action de stabilisation de la membrane.

Chez des sujets volontaires sains, le nébivolol n'a aucun effet significatif sur la capacité d'effort maximale ou l'endurance.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les deux énantiomères du nébivolol sont rapidement absorbés après administration par voie orale. L'absorption du nébivolol n'est pas affectée par les aliments ; le nébivolol peut être administré avec ou en dehors des repas.

Le nébivolol est fortement métabolisé, partiellement en hydroxymétabolites actifs. Le nébivolol est métabolisé par hydroxylation alicyclique et aromatique, N-déalkylation et glucuronidation ; en outre, on observe la formation de glucuronides à partir des hydroxymétabolites. Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est sujet au polymorphisme oxydatif génétique dépendant de CYP2D6. La biodisponibilité orale du nébivolol oscille aux alentours de 12% chez les métaboliseurs rapides et est virtuellement complète chez les métaboliseurs lents. En situation d'équilibre et au même niveau de dosage, la concentration plasmatique de pointe du nébivolol inchangé est environ 23 fois plus élevée chez les métaboliseurs faibles que chez les métaboliseurs extensifs. Lorsque l'on considère le médicament inchangé et les métabolites actifs, la différence au niveau des concentrations plasmatiques de pointe est de 1,3 à 1,4 fois. En raison de la variation dans les taux de métabolisme, la posologie de Nebivolol doit toujours être ajustée aux besoins individuels du patient : les faibles métaboliseurs peuvent dès lors nécessiter de plus faibles doses.

Chez les métaboliseurs rapides, la demi-vie d'élimination des énantiomères du nébivolol s'élève en moyenne à 10 heures. Chez les métaboliseurs lents, il est 3-5 fois plus long. Chez les métaboliseurs rapides, les taux plasmatiques de l'énantiomère RSSS sont légèrement plus élevés que pour l'énantiomère SRRR. Chez les métaboliseurs lents, cette différence est plus grande. Chez les métaboliseurs rapides, la demi-vie d'élimination des hydroxymétabolites des deux énantiomères oscille autour de 24 heures, et est environ deux fois plus longue chez les métaboliseurs lents. Les taux plasmatiques à l'équilibre chez la plupart des sujets (métaboliseurs rapides) sont atteints dans les 24 heures pour le nébivolol et en l'espace de quelques jours pour les hydroxymétabolites.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose et varient entre 1 et 30 mg. La pharmacocinétique du nébivolol n'est pas affectée par l'âge. Dans le plasma, les deux énantiomères du nébivolol se lient de manière prédominante 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. Une semaine après administration, 38% de la dose est excrétée dans l'urine et 48% dans les fèces. L'excrétion urinaire de nébivolol inchangé est inférieure à 0,5% de la dose.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline
Hypromellose 5 cP
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette:

2 ans

Flacon :

2 ans

Durée de conservation après première ouverture

Des flacons : 6 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont disponibles dans des plaquettes en PVC/aluminium / flacons en polyéthylène, dotés de fermetures en polyéthylène inviolables contenues dans une boîte en carton.

Présentations :

Plaquette : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 comprimés

Flacon : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE315655 (Plaquette)
BE315646 (Flacon)

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

- A. Date de première autorisation : 05/09/2007
- B. Date de renouvellement de l'autorisation : 07/01/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 03/2025

Date d'approbation: 04/2025