

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nebivolol EG 5 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de nébivolol, équivalent à 5 mg de nébivolol.

#### Excipient à effet connu

Chaque comprimé contient 167,05 mg de lactose monohydraté (voir rubriques 4.4 et 6.1).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé rond, blanc et présentant une rainure en croix.

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 stable légère et modérée, en complément des thérapies standard, chez les patients âgés ( $\geq 70$  ans).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### *En cas d'utilisation pour l'indication d'hypertension*

##### Adultes

La dose est d'un comprimé (5 mg) par jour, de préférence au même moment de la journée. On peut prendre les comprimés avec les repas.

L'effet antihypertenseur se manifeste après 1 à 2 semaines de traitement. Parfois, l'effet optimal n'est obtenu qu'après 4 semaines.

##### *Association à d'autres antihypertenseurs.*

Les bêtabloquants peuvent être utilisés seuls ou en association à d'autres agents antihypertenseurs. A ce jour, un effet antihypertenseur supplémentaire n'a été observé qu'en cas d'association de nébivolol avec 12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide.

##### Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, on peut augmenter la dose quotidienne à 5 mg.

### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'une altération de la fonction hépatique, les données sont limitées. L'utilisation de Nebivolol EG 5 mg est donc contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

### Patients âgés

Chez les patients de plus de 65 ans, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, on peut augmenter la dose quotidienne à 5 mg. Néanmoins, vu l'expérience limitée chez les patients de plus de 75 ans, la prudence est de rigueur et il faut surveiller étroitement ces patients.

### Population pédiatrique

Aucune étude n'a été menée chez les enfants et les adolescents. Dès lors, l'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

### *En cas d'utilisation pour l'indication d'insuffisance cardiaque chronique (ICC)*

Il faut débiter le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable en augmentant progressivement la posologie jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien individuelle optimale.

Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique stable sans insuffisance aiguë durant les six dernières semaines. Il est conseillé que le médecin traitant soit expérimenté dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.

Pour les patients recevant un traitement médicamenteux cardiovasculaire, incluant des diurétiques et/ou la digoxine et/ou des IECA et/ou des antagonistes de l'angiotensine II, la posologie de ces médicaments doit être stabilisée durant les deux semaines précédant l'instauration du traitement par nébivolol.

L'augmentation initiale de la posologie doit s'effectuer selon les paliers suivants et en respectant des intervalles de 1 à 2 semaines, en fonction de la tolérance du patient: 1,25 mg de nébivolol, augmentation 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 de la thérapie et chaque augmentation de la dose doivent s'effectuer sous la supervision d'un médecin expérimenté, sur une période de minimum 2 heures, afin de s'assurer que l'état clinique reste stable (surtout concernant la tension sanguine, la fréquence cardiaque, les troubles de la conduction, les signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque).

La survenue d'effets indésirables peut empêcher de traiter tous les patients avec la dose maximale recommandée. Si nécessaire, on peut également réduire la dose atteinte par paliers et la réintroduire de manière appropriée.

Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou d'intolérance, il est conseillé de d'abord réduire la dose de nébivolol, ou d'arrêter immédiatement le traitement si cela s'avère 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 à long terme.

Il est déconseillé d'arrêter brutalement le traitement par nébivolol, car cela pourrait donner lieu à une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque. S'il est nécessaire d'interrompre le traitement, il faut réduire progressivement la dose en la divisant par deux chaque semaine.

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie, car l'augmentation progressive de la dose est ajustée de manière individuelle, jusqu'à l'obtention de la dose maximale tolérée. Il n'existe aucune expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (créatinine sérique  $\geq 250 \mu\text{mol/l}$ ). L'utilisation de nébivolol est donc déconseillée chez ces patients.

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique, les données sont limitées. L'utilisation de Nebivolol EG 5 mg est donc contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

#### Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie, car l'augmentation progressive de la dose est ajustée de manière individuelle, jusqu'à l'obtention de la dose maximale tolérée.

#### Population pédiatrique

Aucune étude n'a été réalisée chez des enfants et des adolescents. L'utilisation est donc déconseillée chez les enfants et les adolescents.

#### *Mode d'administration*

Il faut avaler le comprimé avec une quantité suffisante de liquide (par ex., un verre d'eau). On peut prendre le comprimé 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 d'une insuffisance cardiaque nécessitant une thérapie inotrope par voie i.v.

De plus, tout comme les autres bêtabloquants, nébivolol est contre-indiqué en cas de:

- maladie du sinus, incluant bloc sino-auriculaire
- bloc cardiaque de second et troisième degré (sans pacemaker)
- antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique
- phéochromocytome non traité
- acidose métabolique
- bradycardie (fréquence cardiaque  $< 60$  bpm avant le début de la thérapie)
- hypotension (pression sanguine systolique  $< 90$  mmHg)
- troubles circulatoires périphériques sévères

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Voir également rubrique 4.8.

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

#### *Anesthésie*

Pendant l'induction et l'intubation, la poursuite du traitement par bêtabloquant réduit le risque d'arythmies. Si l'on interrompt le traitement par bêtabloquant en préparation d'une intervention chirurgicale, il faut arrêter l'administration de l'antagoniste bêta-adrénergique au moins 24 heures avant cette intervention.

La prudence est de rigueur avec certains anesthésiques induisant une dépression myocardique. On peut protéger le patient contre les réactions vagales par l'administration intraveineuse d'atropine.

### *Système cardiovasculaire*

Généralement, 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 ayant une cardiopathie ischémique, il faut arrêter progressivement le traitement par antagoniste bêta-adrénergique, c.-à-d. sur une période de 1 à 2 semaines. Si nécessaire, il faut instaurer simultanément un traitement substitutif, afin de prévenir une exacerbation 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 suggestifs de bradycardie, il faut réduire la posologie.

Il faut utiliser les antagonistes bêta-adrénergiques avec prudence:

- chez les patients ayant des troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), car une aggravation de ces affections peut survenir
- chez les patients ayant un bloc cardiaque de premier degré, vu 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 de nébivolol à des antagonistes calciques de type vérapamil et diltiazem, à des antiarythmiques de classe I et à des antihypertenseurs à action centrale, est généralement déconseillée ; pour plus de détails, veuillez consulter la rubrique 4.5.

### *Système métabolique/endocrinien*

Chez les patients diabétiques, le nébivolol n'exerce aucun effet sur la glycémie. Néanmoins, chez les patients diabétiques, il faut être attentif, car le nébivolol peut masquer certains symptômes d'hypoglycémie (tachycardie, palpitations). Les bêta-bloquants pourraient de surcroît augmenter le risque d'une hypoglycémie sévère, quand ils sont utilisés en concomitance avec les sulfonylurées. Les patients diabétiques doivent être informés qu'ils doivent suivre attentivement leurs taux de glucose dans le sang. (voir Rubrique 4.5).

En cas d'hyperthyroïdie, les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent masquer les symptômes de tachycardie. Un arrêt brutal du traitement peut intensifier les symptômes.

### *Système respiratoire*

Chez les patients ayant une pneumopathie chronique obstructive, il faut utiliser les antagonistes bêta-adrénergiques avec prudence, car ils peuvent aggraver la constriction des voies aériennes.

### *Autres*

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

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

L'instauration d'un traitement de l'ICC par nébivolol nécessite une surveillance régulière. Pour la posologie et le mode d'administration, veuillez consulter la rubrique 4.2.

L'arrêt du traitement ne doit pas s'effectuer de manière brutale, sauf si cela s'avère clairement indiqué. Pour plus d'informations, veuillez consulter la rubrique 4.2.

### *Excipients*

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 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).

Antagonistes 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). Un arrêt brutal du traitement, surtout s'il a lieu avant l'arrêt du traitement par bêtabloquant, peut accroître le risque d'« hypertension de rebond ».

##### 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-adrénergiques et d'anesthésiques peut atténuer la tachycardie réflexe et accroître le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). De manière générale, il faut éviter un arrêt brutal du traitement par bêtabloquant. Lorsque le patient est traité par nébivolol, il faut en informer l'anesthésiste.

Insuline et antidiabétiques oraux: Même si le nébivolol n'influence pas la glycémie, l'utilisation concomitante 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 dont il faut tenir compte:

Glycosides digitaliques: L'utilisation concomitante peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Les études cliniques réalisées avec le nébivolol n'ont révélé aucune preuve clinique d'interaction. Le nébivolol n'exerce aucun effet sur 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.

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

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): pas d'effet sur l'effet hypotenseur du nébivolol.

Agents sympathicomimétiques: L'utilisation concomitante peut contrecarrer l'effet des antagonistes bêta-adrénergiques. Les agents bêta-adrénergiques peuvent donner lieu à une activité alpha-adrénergique non compensée des sympathicomimétiques, avec des effets alpha- et bêta-adrénergiques (risque d'hypertension, de bradycardie sévère et de bloc cardiaque).

#### Interactions pharmacocinétiques

Vu que le métabolisme du nébivolol implique l'isoenzyme CYP2D6, l'administration concomitante avec des substances inhibant cette enzyme (en particulier la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine) peut donner lieu à une augmentation des taux plasmatiques de nébivolol, associée à un risque accru de bradycardie excessive et d'effets indésirables.

L'administration concomitante de cimétidine augmentait les taux plasmatiques de nébivolol, sans modification de l'effet clinique. L'administration concomitante de ranitidine n'influçait pas la pharmacocinétique du nébivolol. Pour autant que Nebivolol EG 5 mg soit pris pendant le repas et que l'antiacide soit administré entre les repas, les deux traitements peuvent être prescrits simultanément.

L'association de nébivolol à la nicardipine augmentait légèrement les taux plasmatiques des deux médicaments, sans modification de l'effet clinique. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'influçait pas la pharmacocinétique du nébivolol. Le nébivolol n'influence pas la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### *Grossesse*

Le nébivolol a des effets pharmacologiques pouvant s'avérer nuisibles pour la grossesse et/ou le fœtus/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 prématuré. Des effets indésirables (par ex., hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si le traitement par bêtabloquants s'avère nécessaire, il faut accorder la préférence aux bêtabloquants  $\beta_1$ -sélectifs.

Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. Si l'on considère que le traitement par nébivolol est nécessaire, il faut surveiller le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance fœtale. En cas d'effets nuisibles sur la grossesse ou le fœtus, il faut envisager de passer à un autre traitement. Il faut surveiller étroitement le nouveau-né. Généralement, il faut s'attendre à observer les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie au cours des 3 premiers jours.

##### *Allaitement*

Des études animales ont révélé que le nébivolol s'élimine dans le lait maternel. Chez l'être humain, on ignore si ce médicament s'élimine dans le lait maternel. La plupart des bêtabloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites actifs, passent dans le lait maternel, même si l'importance de ce passage est variable. Il est donc déconseillé d'allaiter pendant l'administration de nébivolol.

#### **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. Des études pharmacodynamiques ont révélé que le nébivolol n'affecte pas la fonction psychomotrice. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte de la survenue éventuelle de vertiges et d'une fatigue.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont repris séparément pour l'hypertension et l'ICC, vu les différences existant entre les maladies de base.

##### *Hypertension*

Les effets secondaires rapportés, dans la majorité des cas d'intensité légère à modérée, sont repris dans le tableau ci-dessous, et sont classés par classes de systèmes d'organes et par ordre de fréquence:

<b>Classes de Systèmes d'Organes</b>	<b>Fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Peu fréquent (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Très rare (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b>
Affections du système immunitaire				œdème angioneurotique, hypersensibilité
Affections psychiatriques		cauchemars; dépression		
Affections du système nerveux	céphalées, vertiges, paresthésies		syncope	
Affections oculaires		troubles de la vision		
Affections cardiaques		bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction AV/bloc AV		
Affections vasculaires		hypotension, (aggravation 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 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 toxicité oculo-muco-cutanée de type practolol.

##### *Insuffisance cardiaque chronique*

Les données relatives aux réactions indésirables survenant chez les patients atteints d'ICC sont issues d'une étude clinique contrôlée par placebo, incluant 1.067 patients traités par nébivolol et 1.061 patients

prenant un placebo. Lors de cette étude, 449 patients traités par nébivolol (42,1%) ont rapporté des réactions indésirables présentant un lien causal au moins possible avec le traitement, contre 334 patients sous placebo (31,5%). Chez les patients traités par nébivolol, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une bradycardie et des vertiges, survenant tous deux chez environ 11% des patients. Chez les patients prenant le placebo, les fréquences correspondantes étaient respectivement d'environ 2% et 7%.

On a rapporté les incidences suivantes d'effets indésirables (présentant un lien causal au moins possible avec le traitement), considérées comme étant spécifiquement pertinentes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:

- une aggravation de l'insuffisance cardiaque survenait chez 5,8% des patients traités par nébivolol, contre 5,2% des patients sous placebo.
- on a rapporté une hypotension orthostatique chez 2,1% des patients traités par nébivolol, contre 1,0% des patients sous placebo.
- une intolérance médicamenteuse survenait chez 1,6% des patients traités par nébivolol, contre 0,8% des patients sous placebo.
- un bloc auriculo-ventriculaire de premier degré survenait chez 1,4% des patients traités par nébivolol, contre 0,9% des patients sous placebo.
- on a rapporté un œdème des membres inférieurs chez 1,0% des patients traités par 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:

#### **Belgique:**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : .

## **4.9 Surdosage**

On ne dispose d'aucune donnée concernant un surdosage par Nébivolol.

#### Symptômes

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

#### Traitement

En cas de surdosage ou d'hypersensibilité, il faut garder le patient sous surveillance étroite et le traiter en unité de soins intensifs. Il faut vérifier la glycémie. On peut prévenir l'absorption de tout résidu médicamenteux encore présent dans le tractus gastro-intestinal en pratiquant un lavage gastrique et en administrant du charbon activé et un laxatif. Une respiration artificielle peut s'avérer nécessaire. Il faut traiter la bradycardie ou les réactions vagues importantes en administrant de l'atropine ou de la méthylatropine. Il faut traiter l'hypotension et le choc par l'administration de plasma/substituts plasmatiques et de catécholamines, si cela s'avère nécessaire. On peut contrecarrer l'effet bêtabloquant par l'administration intraveineuse lente de chlorhydrate d'isoprénaline (en débutant avec une dose d'environ 5 µg/minute) ou de dobutamine (en débutant avec une dose de 2,5 µg/minute), jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité. Dans les cas réfractaires, on peut associer l'isoprénaline à la dopamine. Si cette association ne produit pas l'effet souhaité, on peut envisager l'administration intraveineuse de glucagon (50 à 100 µg/kg i.v.). 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: Bêtabloquant sélectif.

Code ATC: C07AB12.

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le nébivolol est un racémique de deux énantiomères, le SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et le RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol). Il combine 2 activités pharmacologiques:

- le nébivolol est un antagoniste compétitif et sélectif des récepteurs bêta: Cet effet est attribué à l'énantiomère SRRR (énantiomère d)
- il possède de légères propriétés vasodilatatrices, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique

L'administration de doses uniques et répétées de nébivolol réduit la fréquence cardiaque et la tension sanguine au repos et durant l'effort, tant chez les sujets normotendus que chez les patients hypertendus. L'effet antihypertenseur se maintient durant le traitement chronique. Aux doses thérapeutiques, le nébivolol est dépourvu d'antagonisme alpha-adrénergique.

Chez les patients hypertendus, durant le traitement aigu et chronique par nébivolol, la résistance vasculaire systémique diminue. 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 aux autres antagonistes des récepteurs bêta-1, n'a pas été totalement établie.

Chez les patients hypertendus, le nébivolol augmente la réponse vasculaire à l'acétylcholine (Ach), régulée par le NO et réduite chez les patients ayant une dysfonction endothéliale.

#### Efficacité et sécurité clinique

Lors d'une étude de mortalité – morbidité, contrôlée par placebo et réalisée chez 2128 patients âgés de  $\pm 70$  ans (âge moyen: 75,2 ans), atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable avec ou sans altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG moyenne:  $36 \pm 12,3\%$ , avec la distribution 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) et suivis pendant une durée moyenne de 20 mois, le nébivolol (administré en complément du traitement standard) allongeait de manière significative le délai de survenue des décès ou des hospitalisations pour raisons cardiovasculaires (critère d'évaluation primaire de l'efficacité), avec une réduction du risque relatif de 14% (réduction absolue: 4,2%). Cette réduction du risque se développait après 6 mois de traitement et se maintenait pendant toute la durée du traitement (durée moyenne: 18 mois).

L'effet du nébivolol ne dépendait pas de l'âge, ni du sexe ou de la fraction d'éjection du ventricule gauche de la population étudiée. Le bénéfice sur la mortalité de toutes causes confondues n'était pas statistiquement significatif par rapport au placebo (réduction absolue: 2,3%). Chez les patients traités par nébivolol, on a observé une diminution de la mort subite (4,1% contre 6,6%, réduction relative de 38%).

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 des volontaires sains, le nébivolol n'exerce aucun effet significatif sur la capacité d'effort maximale ni sur l'endurance.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les deux énantiomères du nébivolol sont rapidement absorbés après administration orale. L'absorption du nébivolol n'est pas altérée par la prise de nourriture ; le nébivolol peut s'administrer pendant ou en dehors des repas.

### Distribution

Dans le plasma, les deux énantiomères du nébivolol se lient principalement 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, partiellement en métabolites hydroxylés actifs. Le nébivolol est métabolisé par hydroxylation alicyclique et aromatique, N-déalkylation et glucuroconjugaison ; de plus, on observe la formation de glucuroconjugués des métabolites hydroxylés. Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est sujet au polymorphisme génétique oxydatif dépendant du CYP2D6. La biodisponibilité orale du nébivolol est d'en moyenne 12% chez les métaboliseurs rapides. Elle est quasiment complète chez les métaboliseurs lents. A l'état d'équilibre et au même niveau de dose, le pic des concentrations plasmatiques du nébivolol inchangé est environ 23 fois plus élevé chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Lorsqu'on prend en compte le médicament inchangé plus les métabolites actifs, la différence des pics de concentrations plasmatiques est multipliée par 1,3 à 1,4.

La vitesse du métabolisme variant de manière individuelle, il faut toujours ajuster la posologie de Nébivolol selon les besoins individuels du patient: les métaboliseurs lents peuvent donc nécessiter des doses plus faibles.

Chez les métaboliseurs rapides, les temps de demi-vie d'élimination des énantiomères du nébivolol sont d'en moyenne 10 heures. Chez les métaboliseurs lents, ils sont 3 à 5 fois plus longs. 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 temps de demi-vie d'élimination des métabolites hydroxylés des deux énantiomères sont d'en moyenne 24 heures, et sont environ deux fois plus longs chez les métaboliseurs lents.

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

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose entre 1 et 30 mg. La pharmacocinétique du nébivolol ne s'altère pas avec l'âge.

### Élimination

Une semaine après l'administration, 38% de la dose s'éliminent dans les urines et 48% dans les selles. L'excrétion urinaire du nébivolol sous forme inchangée est inférieure à 0,5% de la dose.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Povidone K30  
Lactose monohydraté  
Amidon de maïs pré-gélatinisé  
Croscarmellose sodique  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium  
Crospovidone

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont emballés dans des plaquettes (plaquette en PVC/aluminium).  
Emballages contenant 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 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 en vigueur.

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

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE315481

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

Date de première autorisation: 25/03/2008  
Date de renouvellement de l'autorisation: 27/07/2010

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

Date d'approbation du texte: 04/2025