
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOBITEN 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Nobiten contient 5 mg de nébivolol (sous forme de chlorhydrate de nébivolol): 2,5 mg de SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et 2,5 mg de RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol).

Excipient à effet notoire: chaque comprimé contient 141,75 mg lactose monohydraté (voir rubriques 4.4 et 6.1).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, rond et rainuré en croix.

Le comprimé peut être divisé en quarts égaux.

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 plus des traitements standard chez les patients âgés de ≥ 70 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

Adultes

La posologie est d'un comprimé (5 mg) par jour, de préférence au même moment de la journée.

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

Association à d'autres antihypertenseurs

Les bêta-bloquants peuvent être administrés seuls ou en association à d'autres traitements antihypertenseurs.

A ce jour, une majoration de l'effet antihypertenseur n'a été observée que lors de l'association du Nobiten 5 mg avec 12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Insuffisants rénaux

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

Insuffisants hépatiques

Les données étant limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une altération de la fonction hépatique, l'utilisation du Nobiten est contre-indiquée chez ces patients.

Personnes âgées

Chez les patients de plus de 65 ans, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée à 5 mg. Cependant du fait de l'expérience limitée chez les patients de plus de 75 ans, la prudence s'impose et une surveillance étroite doit être assurée.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité du Nobiten chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, son utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Insuffisance cardiaque chronique (ICC)

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable doit être instauré avec une augmentation progressive de la posologie jusqu'à ce que l'on atteigne la dose d'entretien individuelle optimale.

Les patients doivent avoir une insuffisance cardiaque chronique stable sans insuffisance aiguë au cours des six dernières semaines. Il est recommandé que le médecin traitant ait l'expérience de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.

Pour les patients qui reçoivent un traitement médicamenteux cardiovasculaire, notamment des diurétiques et/ou de la digoxine et/ou des IEC et/ou des antagonistes de l'angiotensine II, la posologie de ces médicaments doit avoir été stabilisée pendant les deux semaines précédant le début du traitement par Nobiten.

La titration initiale devrait se faire selon les paliers suivants, à intervalles de 1 à 2 semaines, en se basant sur la tolérance du patient:

1,25 mg de nébivolol, à porter à 2,5 mg de nébivolol une fois par jour, puis 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 chaque augmentation de la dose doivent se faire sous la supervision d'un médecin expérimenté, sur une période d'au moins 2 heures, afin de garantir que l'état clinique (en particulier en ce qui concerne la pression artérielle, la fréquence cardiaque, les troubles de la conduction, les signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque) reste stable.

La survenue d'événements indésirables peut empêcher de traiter tous les patients avec la dose maximale recommandée. Si nécessaire, la dose atteinte peut également être réduite par paliers et réintroduite si nécessaire. Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou d'intolérance, il est recommandé de commencer par réduire la dose de nébivolol ou de l'arrêter immédiatement 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 à long terme.

Il n'est pas conseillé d'arrêter brutalement le traitement par nébivolol, parce que ceci pourrait entraîner une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque. Si un arrêt du traitement est nécessaire, la dose doit être progressivement réduite en la divisant par deux chaque semaine.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est requise en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, puisque la titration jusqu'à la dose maximale tolérée est adaptée individuellement. On n'a pas d'expérience chez des patients atteints d'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 atteints d'insuffisance hépatique

Les données relatives à des patients atteints d'insuffisance hépatique sont limitées. Dès lors, l'utilisation de Nobiten est contre-indiquée chez ces patients.

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose n'est requise puisque la titration jusqu'à la dose maximale tolérée est adaptée individuellement.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité du Nobiten chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, son utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec les 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 altération de la fonction hépatique.
- Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation d'une insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope I.V.

En outre, comme c'est le cas avec les autres bêta-bloquants, Nobiten est contre-indiqué en cas de:

- maladie du sinus incluant bloc sino-auriculaire,
- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés (sans pacemaker),
- antécédents de bronchospasme et d'asthme,
- phéochromocytome non traité,
- acidose métabolique,
- bradycardie (fréquence cardiaque < 60 contractions par minute avant le début du traitement),
- hypotension (pression systolique < 90 mmHg),
- troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Voir aussi 4.8 Effets indésirables

Les mises en garde et précautions suivantes sont communes aux antagonistes bêta-adrénergiques :

Anesthésie générale :

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

Il convient d'observer une prudence particulière avec certains anesthésiques dépresseurs myocardiques. Le patient peut être protégé de réactions vagales par l'administration d'atropine par voie intraveineuse.

Cardiovasculaires :

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

Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par antagoniste bêta-adrénergique devra être diminué progressivement c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. Si nécessaire, un traitement substitutif devra être commencé en même temps pour éviter une aggravation de l'angor.

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent induire une bradycardie; si la fréquence s'abaisse au dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et/ou que les patients présentent des symptômes suggérant une bradycardie, la posologie devra être diminuée.

Les antagonistes bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence :

- chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), une aggravation de ces troubles pouvant apparaître,
- chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, en raison de leur effet dromotrope négatif,
- chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal suite à une vasoconstriction des artères coronaires, médiée par les récepteurs alpha, non inhibée : les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent augmenter le nombre et la durée des crises.

La combinaison 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 détail, veuillez vous reporter à la rubrique 4.5.

Métaboliques/endocriniennes :

Nobiten n'affecte pas la glycémie chez les patients diabétiques. Cependant une surveillance devra être effectuée chez ces patients car certains symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués (tachycardie, palpitations).

Les bêta-bloquants pourraient accroître encore plus 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 brusque du traitement peut intensifier les symptômes.

Respiratoires :

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

Autres :

Les patients ayant des antécédents de psoriasis ne peuvent être traités par des antagonistes bêta-adrénergiques qu'après évaluation attentive.

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent accroître la sensibilité vis à vis des allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques.

L'instauration d'un traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par nébivolol nécessite une surveillance régulière. Pour la posologie et le mode d'administration, veuillez vous reporter à la rubrique 4.2. Le traitement ne doit pas être arrêté brutalement, à moins que cela ne soit clairement indiqué. Pour plus d'information, veuillez vous reporter à la rubrique 4.2.

Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints des problèmes héréditaires rares que sont l'intolérance au galactose, la déficience en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques:

Les interactions suivantes sont communes aux antagonistes bêta-adrénergiques :

Combinaisons 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, 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 à des patients traités par bêta-bloquant peut induire une hypotension marquée 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 en diminuant le tonus sympathique central (réduction de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque, vasodilatation) (voir rubrique 4.4). Un arrêt brutal peut augmenter le risque de rebond hypertensif, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêta-bloquant.

Combinaisons 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'administration concomitante d'antagonistes bêta-adrénergiques et d'anesthésiques peut réduire la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). D'une manière générale, il faut éviter un arrêt brutal du traitement bêta-bloquant. Il convient d'avertir l'anesthésiste du traitement par Nobiten.

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

Baclofen (médicament antispastique), amifostine (adjuvant cytoprotecteur): leur usage en même temps que des antihypertenseurs va probablement faire diminuer la pression artérielle, c'est pourquoi la dose des antihypertenseurs doit être adaptée en conséquence.

Combinaisons dont il faut tenir compte

Glycosides digitaliques: l'utilisation concomitante peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Les essais cliniques réalisés avec le nébivolol n'ont révélé aucun signe clinique d'interaction. Le nébivolol n'influence pas la cinétique de la digoxine.

Antagonistes calciques de type dihydropyridine (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine): l'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'hypotension, et une augmentation du risque de détérioration ultérieure de la fonction de pompe du ventricule ne peut être exclue chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

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

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

Sympathomimétiques: 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 à la fois des effets alpha- et bêta-adrénergiques (risque d'hypertension, de bradycardie sévère et de bloc cardiaque).

Interactions pharmacocinétiques

Comme le métabolisme du nébivolol implique l'isoenzyme CYP2D6, la co-administration avec des substances qui inhibent cette enzyme, en particulier la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine, peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de nébivolol, associée à une augmentation du risque de bradycardie excessive et d'événements indésirables.

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

L'association du nébivolol à la nicardipine augmente légèrement les taux plasmatiques des deux produits sans changer les effets cliniques. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'influence 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 a des effets pharmacologiques qui peuvent s'avérer préjudiciables sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. En général, les bêta-bloquants réduisent la perfusion placentaire, ce qui a été associé à un retard de croissance, des décès intra-utérins, des avortements ou un travail prématuré. Des effets indésirables (par ex. : hypoglycémie et bradycardie) peuvent se produire chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêta-bloquants est nécessaire, les bêta-bloquants β_1 -sélectifs doivent être préférés.

Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire. Si un traitement par nébivolol est considéré comme nécessaire, il convient de surveiller le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance du fœtus. En cas d'effets néfastes sur la grossesse ou le fœtus, il convient d'envisager un autre traitement. Le nouveau-né doit être suivi de près. Il faut en général s'attendre à observer des symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie dans les trois premiers jours.

Allaitement

Des études animales ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. Il n'est pas connu si ce médicament est excrété dans le lait humain. La plupart des bêta-bloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites actifs, passent dans le lait maternel bien que de façon variable. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, les mères recevant du nébivolol ne devraient pas allaiter.

Fertilité

Le nébivolol n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats, sauf à des doses plusieurs fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme, causant des effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles et femelles des rats et des souris. L'effet du nébivolol sur la fertilité humaine n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

On n'a pas réalisé d'études quant aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines. Les études pharmacodynamiques ont montré que Nobiten 5 mg n'affecte pas la fonction psychomotrice. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines il faut prendre en compte l'apparition éventuelle de vertiges et de fatigue.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables sont repris séparément pour l'hypertension et l'ICC en raison de différences au niveau des maladies de base.

Hypertension

Les effets indésirables rapportés, qui sont dans la majorité des cas d'intensité faible à modérée, se trouvent dans le tableau ci-dessous, classés par type d'organes et par ordre de fréquence :

CLASSE D'ORGANES	Fréquents (≥1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥1/1000 à ≤1/100)	Très rares (≤1/10.000)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				œdème angioneurotique, hypersensibilité
Affections psychiatriques		cauchemars; dépression		
Affections du système nerveux	maux de tête, vertige, paresthésie		syncope	
Affections oculaires		altération de la vision		
Affections cardiaques		bradychardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire		
Affections vasculaires		hypotension, (augmentation d'une) claudication intermittente		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	bronchospasme		
Affections gastro-intestinales	constipation, nausées, diarrhée	dyspepsie, flatulence, vomissement		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit, rash érythémateux	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 été également observés avec certains antagonistes bêta-adrénergiques : hallucinations, psychoses, confusion, refroidissement et cyanose des extrémités, syndrome de Raynaud, sécheresse oculaire, syndrome oculo-muco-cutané de type practolol.

Insuffisance cardiaque chronique

Les données relatives aux réactions indésirables chez des patients atteints d'ICC émanent d'un essai clinique contre placebo portant sur 1067 patients prenant du nébivolol et 1061 patients prenant un placebo. Dans cette étude, 449 patients traités par nébivolol (42,1%) ont rapporté des réactions indésirables présentant une relation causale au moins possible, contre 334 patients sous placebo (31,5%). Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées chez les patients traités par nébivolol sont une bradycardie et des étourdissements, qui se sont tous deux produits chez environ 11% des patients. Les fréquences correspondantes chez les patients sous placebo étaient approximativement de 2% et 7%, respectivement.

Les incidences suivantes ont été rapportées pour des réactions indésirables (présentant une relation au moins possible avec le médicament) qui sont considérées comme spécifiquement pertinentes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:

- Une aggravation de l'insuffisance cardiaque s'est produite chez 5,8% des patients traités par nébivolol et 5,2% des patients sous placebo.
- Une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,1% des patients traités par nébivolol et 1,0% des patients traités par placebo.
- Une intolérance médicamenteuse s'est produite chez 1,6% des patients traités par nébivolol et 0,8% de ceux traités par placebo.
- Un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré s'est produit chez 1,4% des patients traités par nébivolol et 0,9% des patients sous placebo.
- Un œdème des membres inférieurs a été rapporté par 1,0% des patients traités par nébivolol et 0,2% de ceux traités par 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté :

Belgique

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

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de données actuellement disponibles sur le surdosage par Nobiten.

Symptômes :

Les symptômes de surdosage avec les bêta-bloquants sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aigüe.

Traitement :

En cas de surdosage ou en cas d'hypersensibilité, le patient doit être placé sous surveillance stricte en unité de soins intensifs. La glycémie sera mesurée. L'absorption de tout résidu de médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal peut être évitée par lavage gastrique, administration de charbon actif et d'un laxatif. La respiration artificielle peut être nécessaire. La bradycardie et les réactions vagales extensives peuvent être traitées par l'administration d'atropine ou de méthylatropine. Hypotension et choc peuvent être traités par du plasma ou des substituts du plasma et si nécessaire par des catécholamines. L'effet bêta-bloquant peut être neutralisé par des injections intraveineuses lentes de chlorhydrate d'isoprénaline en démarrant avec une posologie approximative de 5 microgrammes/minute, ou de dobutamine en démarrant avec une posologie de 2,5 microgrammes/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, une administration intraveineuse de glucagon pourra être envisagée à raison de 50-100 microgrammes/kg. Si nécessaire, l'injection pourra être répétée dans l'heure et être suivie - si nécessaire - par une perfusion intraveineuse de glucagon à raison de 70 microgrammes/kg/h. Dans les cas extrêmes de résistance de la bradycardie au traitement, un pacemaker pourra être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Bêta-bloquant sélectif
code ATC : C07AB12

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

- c'est un antagoniste compétitif et sélectif des récepteurs bêta 1 : 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.

En dose unique ou répétée, le nébivolol réduit la fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos et durant l'effort, tant chez les sujets normotendus que chez les patients hypertendus. L'effet anti-hypertenseur 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 le nébivolol chez les patients hypertendus, les résistances vasculaires systémiques sont diminuées. 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 volume d'éjection systolique. La pertinence clinique de ces différences hémodynamiques, comparativement aux autres antagonistes des récepteurs bêta-1, n'a pas été complètement établie.

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

Dans une étude de mortalité-morbidité contre placebo, portant sur 2128 patients âgés de ≥ 70 ans (âge médian: 75,2 ans) atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable, avec ou sans altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG moyenne: $36 \pm 3,3\%$, avec la distribution suivante: FEVG $< 35\%$ 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, ajouté au traitement standard, a significativement allongé le délai jusqu'à la survenue des décès ou des hospitalisations pour raisons cardiovasculaires (critère d'évaluation principal de l'efficacité), avec une réduction du risque relatif de 14% (réduction absolue: 4,2%). Cette réduction du risque s'est développée 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 étudiée. Le bénéfice sur la mortalité quelle qu'en soit la cause n'était pas statistiquement significatif par rapport au placebo (réduction absolue: 2,3%).

On a observé une diminution de la mort subite chez les patients traités par nébivolol (4,1% contre 6,6%; réduction relative de 38%).

Les données expérimentales obtenues *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont montré que le nébivolol n'a pas d'activité sympatomimétique intrinsèque.

Les données expérimentales obtenues *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 d'effort maximale ni sur la durée de résistance à l'effort.

Les données précliniques et cliniques disponibles chez les patients hypertendus n'ont pas montré d'effet néfaste du nébivolol sur la fonction érectile.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Le nébivolol est largement métabolisé, en partie en métabolites actifs hydroxylés.

Le nébivolol est métabolisé par hydroxylation alicyclique et aromatique, N-déalkylation et glucuronidation, avec de surcroît, formation de glucuronides avec les métabolites hydroxylés.

Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est soumis au polymorphisme génétique oxydatif CYP2D6.

Par voie orale, la biodisponibilité du nébivolol est en moyenne de 12% chez les métaboliseurs rapides et est pratiquement complète chez les métaboliseurs lents. A 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'ensemble produit inchangé et métabolites actifs est pris en compte, les niveaux des concentrations au pic plasmatique diffèrent d'un facteur x1,3 à x1,4.

Du fait des variations inter-individuelles dans la vitesse de métabolisme, la dose de Nobiten doit toujours être adaptée : 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 d'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.

Dans le plasma, les deux énantiomères du nébivolol sont principalement liés à l'albumine.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 98,1 % pour le SRRR-nébivolol et de 97,9 % pour le RSSS-nébivolol.

Une semaine après l'administration, 38 % de la dose est excrétée dans les urines et 48 % dans les fèces.

L'excrétion urinaire sous forme inchangée est inférieure à 0,5 % de la dose.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'être humain sur base d'études conventionnelles de génotoxicité, de toxicité de la reproduction et du développement et du potentiel carcinogène. Les effets indésirables sur la fonction de reproduction n'ont été enregistrés qu'à des doses élevées, dépassant de plusieurs fois la dose maximale recommandée pour l'homme (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80 (E433)

Hypromellose (E464)

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Croscarmellose sodique (E468)

Cellulose microcristalline (E460)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium (E470b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Emballages avec 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100, 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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg

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

Belgique

BE177703

Luxembourg

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2011041087

Numéros nationaux :

- Nobiten 5mg comprimés - 14 comprimés : 0306479
- Nobiten 5mg comprimés - 56 comprimés : 0306496
- Nobiten 5mg comprimés - 100 comprimés : 0530508
- Nobiten 5mg comprimés - 28 comprimés : 0306482
- Nobiten 5mg comprimés - 56 comprimés UD : 0306501
- Nobiten 5mg comprimés - 100 comprimés UD : 0628701

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

Date de première autorisation: 9 août 1996

Date de renouvellement de l'autorisation: 13 janvier 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:

03/2025

Date d'approbation du texte : 10/2025