

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom du médicament

NÉLOL 5 MG COMPRIMÉ

2. Composition qualitative et quantitative

NÉLOL 5 MG COMPRIMÉ

Chaque tablette contient:

Nébivolol (sous forme de HCl).....5mg

3. Forme pharmaceutique

Tablette.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension essentielle.

Insuffisance cardiaque chronique (ICC)

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique légère et modérée stable en complément des traitements standards chez les patients âgés ≥ 70 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

a) L'hypertension

Adultes

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

L'effet d'abaissement de la tension artérielle devient évident après 1 à 2 semaines de traitement.

Parfois, l'effet optimal n'est atteint qu'après 4 semaines.

Association avec d'autres agents antihypertenseurs

Les bêta-bloquants peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres agents antihypertenseurs. À ce jour, un effet antihypertenseur supplémentaire n'a été observé que lorsque le nébivolol 5 mg est associé à l'hydrochlorothiazide 12,5-25 mg.

Insuffisants rénaux

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

Insuffisants hépatiques

Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une fonction hépatique altérée sont limitées. Par conséquent, l'utilisation de Nébivolol chez ces patients est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Les personnes plus âgées

Chez les patients de plus de 65 ans, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée à 5 mg. Cependant, compte tenu de l'expérience limitée chez les patients de plus de 75 ans, la prudence s'impose et ces patients doivent être étroitement surveillés.

Enfants et adolescents

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

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

b) Insuffisance cardiaque chronique (ICC)

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

Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique stable sans insuffisance aiguë au cours des six dernières semaines.

Il est recommandé que le médecin traitant soit expérimenté dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.

Chez les patients recevant un traitement médicamenteux cardiovasculaire comprenant des diurétiques et/ou de la digoxine et/ou des inhibiteurs de l'ECA et/ou des antagonistes de l'angiotensine II, la posologie de ces médicaments doit être stabilisée au cours des deux semaines précédant le début du traitement par nébivolol.

titration initiale doit être effectuée selon les étapes suivantes à des intervalles de 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance du patient :

1,25 mg de nébivolol , à augmenter à 2,5 mg de nébivolol une fois par jour, 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'initiation du traitement et chaque augmentation de dose doivent être effectuées sous la surveillance d'un médecin expérimenté sur une période d'au moins 2 heures afin de s'assurer que l'état clinique (notamment 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 tous les patients d'être traités avec la dose maximale recommandée. Si nécessaire, la dose atteinte peut également être diminuée progressivement et réintroduite le cas échéant.

Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou d'intolérance, il est recommandé de réduire préalablement 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 , choc cardiogénique, bradycardie symptomatique ou bloc AV).

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

Il n'est pas recommandé d'arrêter brutalement le traitement par le nébivolol car cela pourrait entraîner une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque. Si l'arrêt est nécessaire, la dose doit être progressivement diminuée divisée en deux fois par semaine.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée puisque l'augmentation jusqu'à la dose maximale tolérée est ajustée individuellement. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (créatinine sérique $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Par conséquent, l'utilisation du nébivolol chez ces patients n'est pas recommandée.

Insuffisants hépatiques

Les données chez les insuffisants hépatiques sont limitées. Par conséquent, l'utilisation de Nébivolol chez ces patients est contre-indiquée.

Les personnes plus âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire car l'augmentation de la dose jusqu'à la dose maximale tolérée est ajustée individuellement.

Enfants et adolescents

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

Mode d'administration :

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau) avec ou sans repas.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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 cardiaque nécessitant un traitement inotrope IV .

De plus, comme les autres agents bêta-bloquants, le nébivolol est contre-indiqué dans :

- la maladie du sinus, y compris le bloc sino -auriculaire.
- bloc cardiaque des deuxième et troisième degrés (sans stimulateur cardiaque).
- antécédent de bronchospasme et d'asthme bronchique.
- non traité phéochromocytome .
- acidose métabolique .
- bradycardie (fréquence cardiaque < 60 bpm avant le début du traitement).
- hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg).
- troubles circulatoires périphériques sévères .

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Voir également rubrique 4.8.

Les avertissements et précautions suivants s'appliquent aux antagonistes bêta-adrénergiques en général.

Anesthésie

La poursuite du bêta-bloquant réduit le risque d'arythmies pendant l'induction et l'intubation. Si le bêta-bloquant est interrompu en vue d'une intervention chirurgicale, l'antagoniste bêta-adrénergique doit être arrêté au moins 24 heures à l'avance.

La prudence s'impose avec certains anesthésiques qui provoquent une dépression myocardique. Le patient peut être protégé contre les réactions vagales par l'administration intraveineuse d'atropine.

Cardiovasculaire

En général, les antagonistes bêta-adrénergiques ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) non traitée, à moins que leur état ne soit stabilisé .

Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique , le traitement par un antagoniste bêta-adrénergique doit être arrêté progressivement, c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. Si nécessaire, un traitement substitutif doit être initié en même temps, pour prévenir l'exacerbation de l'angine de poitrine.

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent induire une bradycardie : si la fréquence du pouls descend en dessous de 50-55 bpm au repos et/ou si le patient présente des symptômes évocateurs de bradycardie, la posologie doit être réduite.

Les antagonistes bêta-adrénergiques doivent être utilisés avec prudence :

- chez les patients présentant des troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), car une aggravation de ces troubles peut survenir ;
- chez les patients avec bloc cardiaque du premier degré, en raison de l'effet négatif des bêta-bloquants sur le temps de conduction ;
- chez les patients présentant un angor de Prinzmetal dû à une vasoconstriction de l'artère coronaire médiée par les récepteurs alpha sans opposition : les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent augmenter le nombre et la durée des crises angineuses .

L'association du nébivolol avec des antagonistes calciques de type vérapamil et diltiazem, avec des antiarythmiques de classe I, et avec des antihypertenseurs d'action centrale n'est généralement pas recommandée ; pour plus de détails, veuillez vous reporter à la section 4.5.

Métabolique/ Endocrinologique

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Le nébivolol n'affecte pas la glycémie chez les patients diabétiques. Il convient cependant d'être prudent chez les patients diabétiques, car le nébivolol peut masquer certains symptômes d'hypoglycémie (tachycardie, palpitations).

Les agents bloquants bêta-adrénergiques peuvent masquer les symptômes tachycardiques dans l'hyperthyroïdie. Un sevrage brutal peut intensifier les symptômes.

Respiratoire

Chez les patients atteints de troubles pulmonaires obstructifs chroniques, les antagonistes bêta-adrénergiques doivent être utilisés avec prudence car la constriction des voies respiratoires peut être aggravée.

Autre

Les patients ayant des antécédents de psoriasis ne doivent prendre des antagonistes bêta-adrénergiques qu'après mûre réflexion.

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

La mise en route d'un traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par le nébivolol nécessite une surveillance régulière. Pour la posologie et le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2. L'arrêt du traitement ne doit pas être brutal, sauf indication claire (voir également rubrique 4.2).

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp-lactase ou de 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 s'appliquent aux antagonistes bêta-adrénergiques en général.

Combinaisons 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 augmenté (voir rubrique 4.4).

Antagonistes des canaux calciques de type vérapamil/diltiazem : influence négative sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients sous traitement β -bloquant peut entraîner une hypotension profonde et un bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4).

Antihypertenseurs d'action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyldopa, rilménidine) : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par une diminution du tonus sympathique central (réduction de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque, vasodilatation) (voir rubrique 4.4). Un arrêt brutal, en particulier s'il précède l'arrêt du bêta-bloquant, peut augmenter le risque d'« hypertension de rebond ».

Combinaisons à utiliser avec prudence

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

Anesthésiques halogénés volatils : 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, évitez l'arrêt brutal du traitement bêta-bloquant. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du nébivolol.

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

Baclofène (agent antispasmodique), amifostine (antinéoplasique d'appoint) : l'utilisation concomitante avec des antihypertenseurs est susceptible d'augmenter la chute de la pression artérielle, par conséquent, la posologie de l'antihypertenseur doit être adaptée en conséquence.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Combinaisons à considérer

Glycosides digitaliques : l'utilisation concomitante peut augmenter le temps de conduction auriculo -ventriculaire. Les essais cliniques avec le nébivolol n'ont montré aucune preuve clinique d'une interaction. Le nébivolol 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 et une augmentation du risque d'une nouvelle détérioration de la fonction de la pompe ventriculaire chez les patients insuffisants cardiaques. ne peut être exclu.

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

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

sympathicomimétiques : l'utilisation concomitante peut neutraliser l'effet des antagonistes bêta-adrénergiques. Les agents bêta-adrénergiques peuvent entraîner une activité alpha-adrénergique sans opposition des agents sympathicomimétiques avec des effets à la fois alpha et bêta-adrénergiques (risque d'hypertension, de bradycardie sévère et de bloc cardiaque).

Interactions pharmacocinétiques :

Le métabolisme du nébivolol impliquant l'isoenzyme CYP2D6, la co-administration avec des substances inhibant cette enzyme, en particulier la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine, peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de nébivolol associée à un risque accru de bradycardie excessive et d'effets 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 . A condition que Nebivolol soit pris avec le repas, et un antiacide entre les repas, les deux traitements peuvent être co-prescrits.

L'association du nébivolol à la nicardipine a légèrement augmenté les concentrations plasmatiques des deux médicaments, sans modifier l'effet clinique. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'a pas affecté la pharmacocinétique du nébivolol . Le nébivolol n'affecte pas la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la warfarine.

4.6 Grossesse et allaitement

Utilisation pendant la grossesse

Le nébivolol a des effets pharmacologiques qui peuvent avoir des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus /nouveau-né. En général, les bêta - bloquants réduisent la perfusion placentaire, qui a été associée à un retard de croissance, une mort intra-utérine, un avortement ou un travail précoce . Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêtabloquants des récepteurs adrénergiques est nécessaire, les bêtabloquants sélectifs des récepteurs adrénergiques bêta ₁ sont préférables. Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Si un traitement par le nébivolol est jugé nécessaire, le débit sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets délétères sur la grossesse ou le fœtus , un traitement alternatif doit être envisagé. Le nouveau-né doit être étroitement surveillé. Des symptômes d' hypoglycémie et de bradycardie sont généralement attendus dans les 3 premiers jours.

Utilisation en allaitement

Des études animales ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. La plupart des bêta-bloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites actifs, passent dans le lait maternel bien que dans une mesure variable. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant l'administration de nébivolol .

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Des études pharmacodynamiques ont montré que le nébivolol 5 mg n'affecte pas la fonction psychomotrice. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements et de la fatigue peuvent survenir occasionnellement.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables sont répertoriés séparément pour l'hypertension et l'ICC en raison des différences dans les maladies de fond.

Hypertension

Les effets indésirables rapportés, qui sont dans la plupart des cas d'intensité légère à modérée, sont présentés ci-dessous, classés par classe de systèmes d'organes et classés par fréquence :

CLASSE D'ORGANE DE SYSTÈME	Commun (≥ 1/100 à < 1/10)	Rare (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Très rare (< 1/10 000)	Pas connu
Troubles du système immunitaire				angioneurotique oedème hypersensibilité
Troubles psychiatriques		cauchemars, dépression		
Troubles du système nerveux	maux de tête, étourdissements, paresthésie		syncope	
Troubles oculaires		troubles de la vision		
Troubles cardiaques		bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction AV/bloc AV		
Affections vasculaires		hypotension, (augmentation de) la claudication intermittente		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	dyspnée	bronchospasme		
Problèmes gastro-intestinaux	constipation, nausées, diarrhée	dyspepsie, flatulences, vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit, rash érythémateux	psoriasis aggravé	urticaire

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		impuissance		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue, œdème			

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

Insuffisance cardiaque chronique

Les données sur les effets indésirables chez les patients atteints d'ICC sont disponibles à partir d'un essai clinique contrôlé par placebo impliquant 1067 patients prenant du nébivolol et 1061 patients prenant un placebo. Dans cette étude, un total de 449 patients sous nébivolol (42,1 %) ont signalé des effets indésirables au moins potentiellement liés à la causalité par rapport à 334 patients sous placebo (31,5 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients sous nébivolol étaient la bradycardie et les étourdissements, tous deux survenant chez environ 11 % des patients. Les fréquences correspondantes chez les patients sous placebo étaient d'environ 2 % et 7 %, respectivement.

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

- Une aggravation de l'insuffisance cardiaque est survenue 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 est survenue chez 1,6 % des patients sous nébivolol contre 0,8 % des patients sous placebo.
- Un bloc auriculo -ventriculaire du premier degré est survenu chez 1,4 % des patients sous nébivolol contre 0,9 % des patients sous placebo.
- Des œdèmes du membre inférieur ont été rapportés par 1,0 % des patients sous nébivolol contre 0,2 % des patients sous placebo.

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible sur le surdosage avec Nebivolol.

Symptômes

Les symptômes de surdosage avec les bêta-bloquants 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 traité dans un service de soins intensifs. Les taux de glycémie doivent être vérifiés. L'absorption de tout résidu de médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal peut être empêchée par un lavage gastrique et l'administration de charbon actif et d'un laxatif. La respiration artificielle peut être nécessaire. La bradycardie ou les réactions vagues étendues doivent être traitées par l'administration d'atropine ou de méthylatropine . L'hypotension et le choc doivent être traités avec du plasma/des substituts du plasma et, si nécessaire, des catécholamines . L'effet bêta-bloquant peut être contrecarré par une administration intraveineuse lente de chlorhydrate 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, jusqu'à l'obtention de l'effet recherché. Dans les cas réfractaires, l'isoprénaline peut être associée à la dopamine. Si cela ne produit pas non plus l'effet escompté, l'administration intraveineuse de

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

glucagon 50-100 µg /kg iv peut être envisagée. Si nécessaire, l'injection doit être répétée dans l'heure, suivie si nécessaire d'une perfusion iv de glucagon 70 µg /kg/h. Dans les cas extrêmes de bradycardie résistante au traitement, un stimulateur cardiaque peut être inséré.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Agents bêta-bloquants, sélectifs.

Code ATC : C07AB12

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

- C'est un antagoniste compétitif et sélectif des récepteurs bêta ₁ : cet effet est attribué à l'énantiomère SRRR (énantiomère d).
- Il possède de légères propriétés vasodilatatrices en raison d'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 que chez les patients hypertendus. L'effet antihypertenseur est maintenu pendant le traitement chronique.

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

Pendant le traitement aigu et chronique par le nébivolol chez les patients hypertendus, la résistance vasculaire systémique est diminuée. Malgré la réduction de la fréquence cardiaque, la réduction du débit cardiaque pendant le repos et l'exercice peut être limitée en raison d'une augmentation du volume d'éjection systolique. La pertinence clinique de ces différences hémodynamiques par rapport aux autres antagonistes des récepteurs bêta n'a pas été entièrement 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 une dysfonction endothéliale.

Dans un essai de mortalité–morbidity, contrôlé par placebo, mené chez 2128 patients ≥ 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 ± 12,3 %, avec la distribution suivante : FEVG inférieure à 35 % chez 56 % des patients, FEVG entre 35 % et 45 % chez 25 % des patients et FEVG supérieure à 45 % chez 19 % des patients) suivie pendant une durée moyenne de 20 mois, nébivolol, en plus de la norme traitement, prolongeait significativement le délai de survenue des décès ou des hospitalisations pour cause cardiovasculaire (critère principal d'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 toutes causes n'a pas atteint la significativité statistique par rapport au placebo (réduction absolue : 2,3%).

Une diminution de la mort subite a été observée chez les patients traités par nébivolol (4,1 % vs 6,6 %, réduction relative de 38 %).

Des expériences in vitro et in vivo chez l'animal ont montré que le nébivolol n'a pas d'activité sympathicomimétique intrinsèque .

Des expériences in vitro et in vivo chez l'animal ont montré qu'aux doses pharmacologiques, le nébivolol n'a pas d'action stabilisatrice de la membrane .

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

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Le nébivolol est largement métabolisé, en partie en métabolites hydroxy actifs. Le nébivolol est métabolisé par hydroxylation alicyclique et aromatique, N- désalkylation et glucuronidation ; en outre, des glucuronides des métabolites hydroxy sont formés. Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est soumis au polymorphisme oxydatif génétique dépendant du CYP2D6. La biodisponibilité orale 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 au même niveau de dose, la concentration plasmatique maximale du nébivolol inchangé est environ 23 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Lorsque le médicament inchangé plus les métabolites actifs sont pris en compte, la différence des concentrations plasmatiques maximales est de 1,3 à 1,4 fois. En raison de la variation des taux de métabolisme, la dose de nébivolol doit toujours être adaptée aux besoins individuels du patient : les métaboliseurs lents peuvent donc nécessiter des doses plus faibles. Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des énantiomères du nébivolol sont en moyenne de 10 heures. Chez les métaboliseurs lents, elles sont 3 à 5 fois plus longues. Chez les métaboliseurs rapides, les taux plasmatiques de l'énantiomère RSSS sont légèrement supérieurs à 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.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre chez la plupart des sujets (métaboliseurs rapides) 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 affectée 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 du 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 potentiel cancérogène ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline 101, lactose monohydraté, HPMC, polysorbate 80, croscarmellose sodique, amidon pré-gélatinisé, Aerosil 200, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

3 années

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C.

Protéger du soleil et de l'humidité

Tenir hors de portée des enfants.

À vendre uniquement sur ordonnance d'un médecin agréé.

6.5 Nature et contenu du récipient

Conformément aux exigences du pays importateur

7 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Scilife Pharma (Privée) Limitée

8 Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

NELOL 5MG COMPRIMÉ - Rég. N° : 008705-EX

9 Date de la première autorisation

24/02/2020