

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **PRZ-NEBIVOLOL**

Comprimés de nébivolol

Comprimés, nébivolol (sous forme de chlorhydrate de nébivolol) à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg, voie orale

Antihypertenseur

Pharmaris Canada Inc.
8310-130e rue, bureau 102
Surrey, Colombie-Britannique
Canada, V3W 8J9
www.pharmaris.com

Date d'autorisation initiale :
Le 14 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 261499

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la plus récente autorisation	
--	--

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	11
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	11
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	14
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	15
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.3	Interactions médicament-comportement	16
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	20
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1	Mode d'action.....	21
10.2	Pharmacodynamie	21
10.3	Pharmacocinétique	22
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	25
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	25
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
14	ÉTUDES CLINIQUES	27
14.1	Études cliniques par indication	27
	Hypertension – Monothérapie	31
	Hypertension – Études sur le traitement concomitant.....	31
14.2	Études comparatives de biodisponibilité.....	33
15	MICROBIOLOGIE	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	36
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	37
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

PRZ-NEBIVOLOL (comprimés de nébivolol) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.

PRZ-NEBIVOLOL peut être utilisé seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Voir les sections [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

PRZ-NEBIVOLOL n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

1.1 Enfants

Comme l'innocuité et l'efficacité du nébivolol n'ont pas été établies chez les enfants, PRZ-NEBIVOLOL n'est pas recommandé chez eux.

1.2 Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Parmi tous les patients ayant reçu du nébivolol dans le cadre des études cliniques, 436 (18 %) étaient âgés de 65 ans et plus. On n'a pas observé de différences entre les patients âgés et jeunes pour ce qui est de l'efficacité et de l'innocuité du nébivolol. Voir les paragraphes [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

PRZ-NEBIVOLOL est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité au nébivolol, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- une bradycardie grave (en général < 50 bpm avant l'instauration du traitement);
- un choc cardiogénique;
- une insuffisance cardiaque décompensée;
- un bloc auriculoventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré;
- une maladie du sinus ou un bloc sinoauriculaire;
- une insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh > B);
- des troubles circulatoires artériels périphériques graves;
- une forme héréditaire rare d'intolérance au galactose, un déficit en lactase propre aux populations lapones ou une malabsorption du glucose-galactose.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée, la dose de PRZ-NEBIVOLOL doit être déterminée en fonction des besoins du patient.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Chez la plupart des patients, la dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour, avec ou sans aliments. Dans le cas des patients chez qui la pression artérielle doit être réduite davantage, on peut augmenter la dose toutes les deux semaines jusqu'à 20 mg une fois par jour.
- **Administration concomitante d'IECA** : Lors de l'administration concomitante de PRZ-NEBIVOLOL et d'un IECA, il faut utiliser au départ la plus petite dose possible de l'IECA et, au besoin, augmenter la dose toutes les 2 semaines jusqu'à la dose maximale recommandée. Voir le paragraphe [9.4 Interactions médicament-médicament](#).
- **Insuffisance rénale** : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl_{cr} inférieure à 30 mL/min), la dose initiale recommandée est de 2,5 mg une fois par jour; augmenter lentement la dose, au besoin. Le nébivolol n'a pas été étudié chez les patients traités par dialyse et n'est donc pas recommandé chez cette population de patients. Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil rénal](#) et le paragraphe [10.3 Pharmacocinétique](#).
- **Insuffisance hépatique** : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg une fois par jour; augmenter la dose lentement, au besoin. Le nébivolol n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et est donc contre-indiqué chez cette population de patients. Voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et le paragraphe [10.3 Pharmacocinétique](#).
- **Patients âgés** : En général, aucune modification de la dose n'est requise chez les patients âgés.
- **Polymorphisme du CYP2D6** : Aucune modification de la dose n'est requise chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. L'effet clinique et le profil d'innocuité observés chez les métaboliseurs lents étaient semblables à ceux observés chez les métaboliseurs rapides. Voir le paragraphe [10.3 Pharmacocinétique](#).

4.4 Administration

Il a été démontré que la dose unique quotidienne de nébivolol procure une efficacité soutenue pendant 24 heures. Il est peu probable qu'une prise plus fréquente soit bénéfique. Les comprimés de nébivolol peuvent être pris avec ou sans nourriture.

4.5 Dose omise

Si un patient omet une dose, il doit attendre jusqu'à la prochaine dose prévue. Il ne faut pas doubler la dose. PRZ-NEBIVOLOL doit être pris une fois toutes les 24 heures environ.

5 SURDOSAGE

Symptômes :

Des cas de prise d'une dose excessive de nébivolol ont été signalés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation à l'échelle mondiale. Les signes et symptômes les plus courants associés à la prise d'une dose excessive de nébivolol sont la bradycardie et l'hypotension. Les autres réactions indésirables importantes signalées à la suite de la prise d'une dose excessive de nébivolol comprennent l'insuffisance cardiaque, les étourdissements, l'hypoglycémie, la fatigue et les vomissements. Les autres réactions indésirables associées à la prise d'une dose excessive d'un β -bloquant comprennent le bronchospasme et le bloc cardiaque.

L'ingestion la plus importante connue de nébivolol dans le monde est survenue chez un patient qui a pris jusqu'à 500 mg de nébivolol et plusieurs comprimés d'acide acétylsalicylique à 100 mg lors d'une tentative de suicide. Le patient a présenté une hyperhidrose, une pâleur, une diminution du niveau de conscience, une hypokinésie, une hypotension, une bradycardie sinusale, une hypoglycémie, une hypokaliémie, une insuffisance respiratoire et des vomissements. Le patient s'est rétabli.

Traitement :

Comme le nébivolol se lie fortement aux protéines plasmatiques, on ne s'attend pas à ce que l'hémodialyse augmente sa clairance. L'administration de charbon activé n'est pas recommandée puisqu'il n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du nébivolol.

En cas de surdosage, appliquer des mesures d'appoint générales et instaurer un traitement symptomatique. En fonction des actions pharmacologiques prévues et des recommandations relatives aux autres β -bloquants, envisager les mesures générales suivantes, y compris l'arrêt de PRZ-NEBIVOLOL, lorsque la situation clinique le justifie :

- **Bradycardie** : administrer de l'atropine par voie intraveineuse. Si la réponse est inadéquate, on peut administrer avec prudence de l'isoprotérénol ou un autre agent ayant des propriétés chronotropes positives. Dans certaines circonstances, l'implantation transthoracique ou transveineuse d'un stimulateur cardiaque peut être nécessaire.
- **Hypotension** : administrer des vasopresseurs et des liquides par voie intraveineuse. L'administration de glucagon par voie intraveineuse peut être utile.
- **Bloc cardiaque (du deuxième ou du troisième degré)** : surveiller et traiter au moyen d'une perfusion d'isoprotérénol. Dans certaines circonstances, l'implantation transthoracique ou transveineuse d'un stimulateur cardiaque peut être nécessaire.
- **Insuffisance cardiaque congestive** : instaurer un traitement par un glucoside digitalique et des diurétiques. Dans certains cas, envisager l'administration d'agents inotropes et de vasodilatateurs.
- **Bronchospasme** : administrer un traitement bronchodilatateur, comme un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques à courte durée d'action en inhalation et/ou de l'aminophylline.
- **Hypoglycémie** : administrer du glucose par voie intraveineuse. Des doses répétées de glucose par voie intraveineuse ou possiblement de glucagon, peuvent être nécessaires.

Les mesures d'appoint doivent être maintenues jusqu'à l'atteinte d'un état clinique stable.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg	Silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, laque D&C rouge numéro 27 (comprimés à 10 et à 20 mg seulement), laque AD&C bleu numéro 2 AL, laque AD&C jaune numéro 6, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, et polysorbate 80.

PRZ-NEBIVOLOL (comprimés de nébivolol) est offert sous forme de comprimés pour administration orale contenant du chlorhydrate de nébivolol équivalent à 2,5, à 5, à 10 et à 20 mg de nébivolol, en flacons de 30 et 100 comprimés.

Description

Comprimés PRZ-NEBIVOLOL :

2,5 mg : Comprimé bleu clair, de forme triangulaire, biconvexe, non sécable, portant l'inscription « NBL » d'un côté et « 2^{1/2} » de l'autre.

5,0 mg : Comprimé beige, triangulaire, biconvexe, non sécable, portant l'inscription « NBL » sur une face et « 5 » sur l'autre.

10 mg : Comprimé de couleur rose-violet, de forme triangulaire, biconvexe, non sécable, portant l'inscription « NBL » sur une face et « 10 » sur l'autre.

20 mg : Comprimé bleu clair, de forme triangulaire, biconvexe, non sécable, portant l'inscription « NBL » sur une face et « 20 » sur l'autre.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Utilisation en concomitance avec un inhibiteur du CYP2D6

L'exposition au nébivolol augmente significativement lorsqu'il y a inhibition du CYP2D6 (voir le paragraphe [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de PRZ-NEBIVOLOL.

Appareil cardiovasculaire

Arrêt brusque du traitement

Il ne faut pas arrêter brusquement le traitement par PRZ-NEBIVOLOL chez les patients atteints de coronaropathie. Des cas d'exacerbation grave de l'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde et d'arythmie ventriculaire ont été signalés chez des patients atteints de coronaropathie après l'arrêt brusque du traitement par des β -bloquants. L'infarctus du myocarde et les arythmies ventriculaires peuvent se produire avec ou sans exacerbation antérieure de l'angine de poitrine. Il faut aviser les

patients ne présentant pas de coronaropathie manifeste de ne pas interrompre ni arrêter brusquement leur traitement. Comme dans le cas des autres β -bloquants, il faut réduire graduellement la dose sur une période de deux semaines environ, surveiller attentivement le patient et lui conseiller de réduire l'activité physique au minimum lorsqu'on prévoit d'arrêter le traitement par PRZ-NEBIVOLOL. On doit maintenir la même fréquence d'administration. Dans les situations plus urgentes, il faut réduire graduellement la dose de PRZ-NEBIVOLOL sur une période plus courte et surveiller étroitement le patient.

En cas d'aggravation de l'angine de poitrine ou d'apparition d'une insuffisance coronarienne aiguë, réinstaurer rapidement PRZ-NEBIVOLOL, au moins temporairement.

Diminution de la fréquence cardiaque et prolongation de l'intervalle PR

Comme les autres antagonistes des récepteurs β_1 -adrénergiques, le nébivolol provoque une diminution de la fréquence cardiaque et une prolongation de l'intervalle PR (voir le paragraphe [Électrocardiographie](#)). Des cas de bradycardie et de bloc auriculoventriculaire associés à l'utilisation du nébivolol ont été signalés (voir le paragraphe [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire du premier degré, des troubles de la conduction, des antécédents de syncope ou d'arythmie, une angine de poitrine ou une cardiopathie ischémique. L'administration concomitante de médicaments qui entraînent une diminution de la fréquence cardiaque ou une prolongation de l'intervalle PR doit être examinée avec soin afin de déterminer si le bienfait thérapeutique l'emporte sur le risque potentiel (voir le paragraphe [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

Bradycardie sinusale

Le nébivolol peut entraîner une bradycardie sinusale grave en raison de l'activité vagale non compensée résiduelle après l'inhibition des récepteurs β_1 -adrénergiques. Dans un tel cas, il faut réduire la dose de nébivolol.

Troubles artériels périphériques

Les β -bloquants peuvent aggraver les symptômes des troubles artériels périphériques, principalement à cause de leur effet hypotenseur. Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui présentent de tels troubles.

Inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques

L'administration concomitante d'inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, comme le vérapamil et le diltiazem, et de β -bloquants nécessite de la prudence puisque des effets additifs sur la contractilité myocardique, la fréquence cardiaque et la conduction AV ont été observés. Une supervision médicale étroite est recommandée (voir le paragraphe [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée pour déterminer si le nébivolol altérerait la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Certains effets indésirables découlant d'une baisse de la pression artérielle, comme la sensation de tête légère, les étourdissements ou la syncope, pourraient réduire la capacité du patient à se concentrer et à réagir et, par conséquent, constituer un risque dans les situations où ces capacités sont particulièrement importantes. Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète et hypoglycémie

PRZ-NEBIVOLOL doit être administré avec prudence chez les patients sujets à des épisodes d'hypoglycémie puisque les β -bloquants peuvent masquer certaines des manifestations de l'hypoglycémie, en particulier la tachycardie.

Les β -bloquants non sélectifs peuvent aggraver l'hypoglycémie provoquée par l'insuline et retarder le rétablissement des concentrations sériques de glucose. Le nébivolol est un antagoniste sélectif des récepteurs β_1 -adrénergiques; toutefois, on ignore s'il exerce de tels effets. Les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée et les patients atteints de diabète qui sont traités par insuline ou hypoglycémifiants oraux doivent être avisés de ces effets potentiels.

Thyrotoxicose

Chez les patients atteints de thyrotoxicose, les effets délétères possibles de l'utilisation prolongée du nébivolol n'ont pas été adéquatement évalués. Les β -bloquants pourraient masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie, comme la tachycardie, et donner une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, il faut surveiller étroitement la fonction thyroïdienne de ces patients. L'arrêt brusque des β -bloquants peut entraîner une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie ou précipiter une crise thyrotoxisque aiguë.

Phéochromocytome

PRZ-NEBIVOLOL doit être utilisé avec prudence et uniquement après un traitement préalable par des α -bloquants quand on sait ou croit qu'un patient présente un phéochromocytome.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Fonction hépatique détériorée

Le métabolisme du nébivolol est réduit chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Le nébivolol n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#), et les paragraphes [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

Système immunitaire

Risque de réactions anaphylactiques

Pendant le traitement par des β -bloquants, les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques graves à une variété d'allergènes peuvent présenter des réactions plus prononcées à la suite de contacts répétés avec ces allergènes que ce soit de façon accidentelle, ou dans un contexte diagnostique ou thérapeutique. Il pourrait être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients prenant des β -bloquants puisque ceux-ci pourraient ne pas répondre aux doses d'épinéphrine utilisées habituellement pour traiter les réactions allergiques. Des doses plus élevées d'épinéphrine peuvent être nécessaires pour maîtriser le bronchospasme, mais ces doses peuvent être associées à une stimulation α -adrénergique excessive entraînant une hypertension, une bradycardie réflexe et un bloc cardiaque, ainsi qu'une aggravation possible du bronchospasme.

Considérations périopératoires

Anesthésie et chirurgie lourde

Chez la majorité des patients, il n'est pas recommandé d'arrêter les antagonistes des récepteurs β -adrénergiques avant la chirurgie. Toutefois, la prudence s'impose lorsqu'on administre des anesthésiques qui dépriment la fonction myocardique, comme l'éther, le cyclopropane et le trichloréthylène à des patients traités par PRZ-NEBIVOLOL (voir le paragraphe [9.4 Interactions](#)

[médicament- médicament](#)). Certains patients recevant des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques ont été sujets à une hypotension grave prolongée au cours de l'anesthésie. On a signalé une difficulté à reprendre et à maintenir le rythme cardiaque.

Dans le contexte d'une chirurgie d'urgence, les effets β -bloquants du nébivolol peuvent être inversés au moyen d'agonistes des récepteurs β -adrénergiques, comme la dobutamine ou l'isoprotérénol.

Si le traitement β -bloquant est arrêté avant une chirurgie lourde, la diminution de la capacité du cœur à répondre aux stimulus adrénergiques réflexes pourrait accroître les risques de l'anesthésie générale et des procédures chirurgicales.

Fonction rénale

Fonction rénale détériorée

La clairance rénale du nébivolol est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Le nébivolol n'a pas été étudié chez les patients traités par dialyse et n'est donc pas recommandé chez cette population de patients (voir les paragraphes [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Appareil respiratoire

Affection bronchospasmodique

En général, les patients atteints d'une affection bronchospasmodique ne devraient pas recevoir de β -bloquants. Toutefois, en raison de la sélectivité relative du nébivolol pour les récepteurs β_1 -adrénergiques, on peut l'utiliser avec prudence chez les patients atteints d'une affection bronchospasmodique qui ne répondent pas aux autres traitements antihypertenseurs ou qui ne les tolèrent pas. La sélectivité pour les récepteurs β_1 -adrénergiques n'étant pas absolue, il y a lieu d'administrer la plus faible dose possible de PRZ-NEBIVOLOL, d'avoir un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques (bronchodilatateur) à sa disposition et de surveiller de près le patient. Chez les patients qui reçoivent déjà un traitement bronchodilatateur, il pourrait être nécessaire d'en augmenter la dose.

Appareil cutané

Syndrome oculo-muco-cutané

On a fait état de diverses éruptions cutanées et d'un xérosis conjonctival pendant l'administration de β -bloquants, y compris le nébivolol. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes comprennent conjunctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otite et sérosité sclérosante, est survenu pendant l'utilisation prolongée d'un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec le nébivolol. Toutefois, les médecins doivent être conscients de la possibilité de telles réactions et arrêter le traitement si elles se produisent.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude sur le nébivolol n'a été menée chez les femmes enceintes. Il ne faut administrer PRZ-NEBIVOLOL au cours de la grossesse que si le bienfait potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus, en tenant compte du fait que des effets toxiques ont été observés chez l'animal.

Données chez l'animal : Chez les rates, les signes de toxicité maternelle comprenaient la mortalité, la ptose et la perte pondérale à une dose ≥ 10 mg/kg (~ 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle). Les signes de toxicité pour la reproduction comprenaient

la gestation légèrement prolongée avec dystocie, la durée accrue de la gestation et la diminution du comportement d'allaitement à des doses ≥ 5 mg/kg ($\sim 2,5$ fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle). Ces effets étaient associés à une augmentation des morts fœtales et des petits mort-nés, ainsi qu'à une diminution du poids à la naissance, de la taille des portées de nouveau-nés vivants et du taux de survie des petits.

Le nébivolol ou ses métabolites ont traversé la barrière placentaire chez les rates gravides. Lorsque le nébivolol a été administré à des rates gravides, il s'est produit des anomalies congénitales, notamment une fissure des vertèbres thoraciques, des changements dans les sternèbres et une dilatation de l'uretère, à la dose de 40 mg/kg (~ 20 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le médicament est excrété dans le lait humain, mais le nébivolol et ses métabolites ont été retrouvés dans le lait de rates en lactation. En raison du risque de réactions indésirables graves aux β -bloquants chez les nourrissons, en particulier la bradycardie, PRZ-NEBIVOLOL n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent. Il faut décider soit d'interrompre l'allaitement soit d'arrêter le traitement par PRZ-NEBIVOLOL en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Comme l'innocuité et l'efficacité du nébivolol n'ont pas été établies chez les enfants, PRZ-NEBIVOLOL n'est pas recommandé chez eux.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Parmi tous les patients ayant reçu du nébivolol dans le cadre des études cliniques, 436 (18 %) étaient âgés de 65 ans et plus. On n'a pas observé de différences entre les patients âgés et jeunes pour ce qui est de l'efficacité et de l'innocuité du nébivolol.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité des comprimés de nébivolol a été évaluée chez plus de 7 100 patients atteints d'hypertension, dont environ 5 400 qui l'ont reçu dans le cadre d'essais cliniques. Les patients ont reçu du nébivolol pendant une durée maximale de 36 mois, plus de 1 000 patients ayant été traités pendant au moins 6 mois et environ 500 patients ayant reçu le médicament pendant plus d'un an.

Dans les essais contrôlés par placebo sur la monothérapie, les réactions indésirables les plus fréquentes (≥ 2 % des patients) observées avec le nébivolol étaient les céphalées (7,1 %), la fatigue (3,6 %), la rhinopharyngite (3,1 %), les étourdissements (2,9 %), la diarrhée (2,5 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (2,1 %). Le nébivolol était bien toléré, et les réactions indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée.

Dans les essais contrôlés par placebo sur la monothérapie, on a signalé un arrêt du traitement en raison de réactions indésirables chez 2,6 % des patients recevant le nébivolol (47/1 811) et 2,0 % des patients prenant le placebo (4/205). Les réactions indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement chez les patients traités par le nébivolol étaient les céphalées (0,2 %), les nausées (0,2 %), la

bradycardie (0,2 %), l'infarctus du myocarde (0,2 %), l'hypotension orthostatique (0,1 %), la dyspnée (0,1 %) et la douleur thoracique (0,1 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dans le cadre de trois essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlés par placebo et menés en groupes parallèles sur la monothérapie, 1 811 patients atteints d'hypertension ont reçu pendant 12 semaines une dose de nébivolol allant de 1,25 mg à 40 mg et 205 patients, un placebo. La durée médiane d'exposition au traitement dans ces trois essais a été de 85 jours.

Tableau 2 – Nombre (%) de patients ayant présenté des effets indésirables (incidence ≥ 1 % dans n'importe quel groupe nébivolol) par terme privilégié – études contrôlées par placebo sur la monothérapie d'une durée de 12 semaines (population regroupée évaluable pour l'innocuité)

	Nébivolol 2,5 mg/jour n = 131	Nébivolol 5 mg/jour n = 459	Nébivolol 10 mg/jour n = 461	Nébivolol 20 mg/ jour n = 460	placebo n = 205
Affections cardiovasculaires					
Bradycardie/bradycardie sinusale	0	3 (0,7 %)	3 (0,7 %)	10 (2,2 %)	1 (0,5 %)
Palpitations	2 (1,5 %)	2 (0,4 %)	4 (0,9 %)	1 (0,2 %)	0
Affections oculaires					
Vision trouble	2 (1,5 %)	2 (0,4 %)	3 (0,7 %)	3 (0,7 %)	0
Affections gastro-intestinales					
Diarrhée	2 (1,5 %)	11 (2,4 %)	9 (2,0 %)	15 (3,3 %)	4 (2,0 %)
Nausées	3 (2,3 %)	3 (0,7 %)	13 (2,8 %)	10 (2,2 %)	1 (0,5 %)
Constipation	1 (0,8 %)	2 (0,4 %)	5 (1,1 %)	3 (0,7 %)	5 (2,4 %)
Sécheresse de la bouche	2 (1,5 %)	3 (0,7 %)	3 (0,7 %)	1 (0,2 %)	0
Dyspepsie	1 (0,8 %)	5 (1,1 %)	5 (1,1 %)	4 (0,9 %)	3 (1,5 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
Fatigue	6 (4,6 %)	10 (2,2 %)	11 (2,4 %)	27 (5,9 %)	3 (1,5 %)
Douleur thoracique	2 (1,5 %)	2 (0,4 %)	5 (1,1 %)	8 (1,7 %)	0
Œdème	2 (1,5 %)	0	0	1 (0,2 %)	0
Œdème périphérique	1 (0,8 %)	4 (0,9 %)	6 (1,3 %)	2 (0,4 %)	1 (0,5 %)

Douleur	0	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	5 (1,1 %)	0
Infections et infestations					
Rhinopharyngite	5 (3,8 %)	17 (3,7 %)	10 (2,2 %)	17 (3,7 %)	9 (4,4 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (1,5 %)	11 (2,4 %)	6 (1,3 %)	12 (2,6 %)	5 (2,4 %)
Infection des voies urinaires	2 (1,5 %)	9 (2,0 %)	2 (0,4 %)	7 (1,5 %)	2 (1,0 %)
Sinusite	0	6 (1,3 %)	7 (1,5 %)	5 (1,1 %)	2 (1,0 %)
Grippe	0	6 (1,3 %)	2 (0,4 %)	6 (1,3 %)	1 (0,5 %)
Bronchite	0	4 (0,9 %)	4 (0,9 %)	5 (1,1 %)	1 (0,5 %)
Investigations					
Élévation du taux de protéine C réactive	5 (3,8 %)	3 (0,7 %)	4 (0,9 %)	5 (1,1 %)	1 (0,5 %)
Élévation des taux sanguins de triglycérides	1 (0,8 %)	1 (0,2 %)	9 (2,0 %)	3 (0,7 %)	3 (1,5 %)
Élévation du taux de lipoprotéines de basse densité	2 (1,5 %)	2 (0,4 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1 (0,5 %)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif					
Arthralgie	3 (2,3 %)	6 (1,3 %)	7 (1,5 %)	4 (0,9 %)	3 (1,5 %)
Dorsalgie	1 (0,8 %)	2 (0,4 %)	7 (1,5 %)	9 (2,0 %)	2 (1,0 %)
Douleur dans les membres	1 (0,8 %)	5 (1,1 %)	2 (0,4 %)	3 (0,7 %)	1 (0,5 %)
Affections du système nerveux					
Céphalées	8 (6,1 %)	41 (8,9 %)	28 (6,1 %)	28 (6,1 %)	12 (5,9 %)
Étourdissements	4 (3,1 %)	7 (1,5 %)	12 (2,6 %)	19 (4,1 %)	4 (2,0 %)
Syndrome du canal carpien	2 (1,5 %)	0	0	0	0
Affections psychiatriques					
Insomnie	3 (2,3 %)	3 (0,7 %)	4 (0,9 %)	9 (2,0 %)	1 (0,5 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
Toux	3 (2,3 %)	5 (1,1 %)	7 (1,5 %)	3 (0,7 %)	2 (1,0 %)
Congestion des sinus	3 (2,3 %)	4 (0,9 %)	4 (0,9 %)	1 (0,2 %)	0
Dyspnée	0	1 (0,2 %)	5 (1,1 %)	7 (1,5 %)	1 (0,5 %)
Douleur pharyngo-laryngée	1 (0,8 %)	1 (0,2 %)	3 (0,7 %)	5 (1,1 %)	0

Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Éruption cutanée	3 (2,3 %)	0	5 (1,1 %)	4 (0,9 %)	0

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les réactions indésirables signalées au cours des études contrôlées par placebo dont les taux d'incidence étaient inférieurs à 1 % et dont la fréquence était supérieure à celle observée avec le placebo sont énumérées ci-dessous.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, leucopénie, lymphadénopathie

Affections cardiaques : infarctus du myocarde; ischémie myocardique; angine de poitrine; bloc auriculoventriculaire du premier degré; insuffisance cardiaque congestive; extrasystoles; tachycardie; arythmie de retrait

Affections de l'oreille et du labyrinthe : surdité; otalgie; altération de l'audition; vertiges

Affections oculaires : hémorragie conjonctivale; conjonctivite; douleur oculaire; glaucome; perturbations de la vision

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale; flatulences; reflux gastro-œsophagien; lésions de la muqueuse buccale; algie dentaire; vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : affection pseudo-grippale; pyrexie; faiblesse

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : infection fongique; gastro-entérite; hépatite; infection localisée; infection des voies respiratoires inférieures

Investigations : élévation du taux d'alanine-aminotransférase; élévation du taux d'aspartate-aminotransférase; élévation du taux sanguin de phosphatase alcaline; élévation de la glycémie; élévation du taux sanguin d'acide urique; souffle cardiaque; baisse de l'hématocrite/du taux d'hémoglobine; baisse du taux de lipoprotéines de haute densité; gain pondéral

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré; goutte; hypercholestérolémie; hyperkaliémie; hyperlipidémie

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthrite; crampes musculaires; faiblesse musculaire; myalgie

Affections du système nerveux : sensation de brûlure; hémorragie cérébrale; hypoesthésie; troubles de la mémoire; migraines; paresthésie; accident ischémique transitoire

Affections psychiatriques : anxiété; diminution de la libido; dépression; cauchemars

Affections du rein et des voies urinaires : hématurie; protéinurie; pollakiurie

Affections des organes de reproduction et du sein : dysménorrhée; dysfonction érectile; galactorrhée

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis; congestion nasale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : œdème de Quincke; contusion; prurit; sudation

Affections vasculaires : thrombose veineuse profonde; bouffées vasomotrices; hypotension; claudication intermittente; hypotension orthostatique; phlébite

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Dans les études contrôlées par placebo sur la monothérapie, on a signalé des résultats anormaux cliniquement importants aux épreuves de laboratoire pour les paramètres décrits au [Tableau 3](#).

Tableau 3 – Nombre de patients ayant obtenu des résultats anormaux cliniquement importants aux épreuves de laboratoire après la première dose du traitement dans le cadre des études contrôlées par placebo sur la monothérapie d'une durée de 12 semaines (population regroupée évaluable pour l'innocuité)

Paramètres (valeurs cliniquement significatives)	Placebo (n = 205)	Nebivolol			
		2.5 mg (n = 131)	5 mg (n = 459)	10 mg (n = 461)	20 mg (n = 460)
Épreuves biologiques					
AST (≥ 3 x LSN)	0	0	3 (0,7 %)	2 (0,4 %)	4 (0,9 %)
Azote uréique du sang (≥ 10,7 mmol/L)	0	1 (0,8 %)	2 (0,4 %)	3 (0,7 %)	2 (0,4 %)
Acide urique (hommes : ≥ 625 µmol/L; femmes : ≥ 506 µmol/L)	0	0	2 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)
Épreuves hématologiques					
Éosinophiles (≥ 10 %)	2 (1,0 %)	1 (0,8 %)	8 (1,7 %)	3 (0,7 %)	5 (1,1 %)
Hématocrite (hommes : ≤ 37 %; femmes : ≤ 32 %)	3 (1,5 %)	2 (1,5 %)	4 (0,9 %)	5 (1,1 %)	9 (2,0 %)
Hémoglobine (hommes : ≤ 7,1 mmol/L; femmes : ≤ 5,9 mmol/L)	1 (0,5 %)	1 (0,8 %)	2 (0,4 %)	1 (0,2 %)	4 (0,9 %)
Analyses d'urine					
Protéines (hausse ≥ 2 unités)	2 (1,0 %)	0	4 (0,9 %)	1 (0,2 %)	5 (1,1 %)

AST : aspartate-aminotransférase; valeurs normales : AST = 0-42 U/L; azote uréique du sang = 2,5-8,9 mmol/L; acide urique = 149-446 µmol/L; hématocrite = 35-46 %; hémoglobine = 7,4-9,7 mmol/L.

Les paramètres cliniques de laboratoire qui sont passés d'une valeur normale au départ à une valeur anormale pendant la phase de traitement par le nébivolol, à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo, sont décrits ci-dessous.

Triglycérides : Des élévations à des valeurs dépassant la limite supérieure de la normale (2,2 mmol/L), par rapport à des valeurs initiales normales, ont été signalées chez 11,5 %, 14,3 %, 17,0 % et 16,3 % des patients traités par le nébivolol à 2,5 mg, à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg, respectivement, comparativement à 10,5 % des patients recevant le placebo.

Cholestérol HDL : Des baisses à des valeurs inférieures à la limite inférieure de la normale (0,9 mmol/L), par rapport à des valeurs initiales normales, ont été signalées chez 1,1 %, 3,0 %, 4,4 % et 4,1 % des patients traités par le nébivolol à 2,5 mg, à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg, respectivement, comparativement à 1,3 % des patients recevant le placebo.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les autres effets indésirables signalés depuis la commercialisation comprennent : fonction hépatique

anormale (y compris élévation des taux d'AST, d'ALT et de bilirubine), œdème pulmonaire aigu, insuffisance rénale aiguë, œdème de Quincke, bloc auriculoventriculaire (du deuxième et du troisième degré), bronchospasme, hépatite, hypersensibilité (y compris urticaire et vascularite allergique), ischémie périphérique/claudication, prurit, psoriasis, phénomène de Raynaud, somnolence, pensées suicidaires, syncope, thrombopénie ainsi qu'éruptions et troubles cutanés divers. Quelques cas d'arrêt cardiaque, dont certains ont été mortels, ont été signalés peu après l'instauration du traitement par le nébivolol; le lien de cause à effet n'a pas été établi.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le nébivolol est un substrat du CYP2D6. Les inhibiteurs, les inducteurs ou les substrats du CYP2D6 modifient l'exposition au nébivolol. Lorsque PRZ-NEBIVOLOL est administré en concomitance avec un inhibiteur, un inducteur ou un substrat de cette isoenzyme, il peut être nécessaire d'ajuster la dose de PRZ-NEBIVOLOL.

Selon les résultats *in vitro*, il est peu probable que le nébivolol ait un effet inhibiteur cliniquement significatif sur d'autres isoenzymes du cytochrome P450 (à savoir CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4/5 et CYP4A9/11). Voir le paragraphe [Données chez l'animal](#).

Comme les autres antagonistes des récepteurs β_1 -adrénergiques, le nébivolol provoque une diminution de la fréquence cardiaque et une prolongation de l'intervalle PR (voir les paragraphes [Appareil cardiovasculaire](#) et [Électrocardiographie](#)). L'administration de nébivolol en concomitance avec d'autres médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque ou qui prolongent l'intervalle PR, y compris, sans toutefois s'y limiter, les antiarythmiques, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les glucosides digitaliques, les agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (p. ex. fingolimod) et certains inhibiteurs de la protéase du VIH, doit être examinée avec soin afin de déterminer si le bienfait thérapeutique l'emporte sur le risque potentiel.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicament-comportement n'a été menée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques (p. ex. clonidine, guanéthidine)	T	L'action β -bloquante additive du nébivolol peut réduire l'activité sympathique de façon excessive.	Surveiller de près les patients recevant en concomitance un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques. Chez les patients qui reçoivent PRZ-NEBIVOLOL et la clonidine, arrêter PRZ-NEBIVOLOL pendant plusieurs jours avant de réduire graduellement la dose de clonidine.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)	EC	Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée lorsque le nébivolol était administré en concomitance avec du ramipril. Le risque de bradycardie/bradycardie sinusale était légèrement plus élevé lorsque le nébivolol était administré en concomitance avec le lisinopril que lorsqu'il était administré en monothérapie. Les taux de cholestérol total et de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL) sont passés de normaux à élevés chez un plus grand nombre de patients recevant l'association nébivolol et lisinopril, comparativement aux patients recevant l'un ou l'autre médicament en monothérapie.	Faire preuve de prudence lorsque PRZ-NEBIVOLOL est administré en concomitance avec des IECA.
Anesthésiques (p. ex. éther, cyclopropane et trichloréthylène)	T	L'administration concomitante avec des anesthésiques qui dépriment la fonction myocardique peut exacerber une dépression myocardique.	Surveiller de près l'ECG et la pression artérielle des patients lorsque PRZ-NEBIVOLOL est administré en concomitance avec des anesthésiques.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Antiarythmiques (p. ex. amiodarone, disopyramide, flécaïnide)	C, T	Le nébivolol peut exacerber les effets des dépresseurs myocardiques ou des inhibiteurs de la conduction auriculoventriculaire.	Surveiller de près les patients lorsque PRZ-NEBIVOLOL est administré en concomitance avec des antiarythmiques. Une modification de la dose pourrait être nécessaire.
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémisants oraux)	C, T	Les β -bloquants peuvent masquer certaines des manifestations de l'hypoglycémie, en particulier la tachycardie.	Faire preuve de prudence lorsque PRZ-NEBIVOLOL est administré en concomitance à des patients sujets à des épisodes d'hypoglycémie.
Inhibiteurs calciques (en particulier le vérapamil et le diltiazem, etc.)	C*, T	Le nébivolol peut exacerber les effets des dépresseurs myocardiques ou des inhibiteurs de la conduction auriculoventriculaire. Des cas d'effets graves (p. ex. bradycardie, syncope, nécessitant l'hospitalisation) chez des patients traités par le nébivolol et le vérapamil ou le diltiazem ont été signalés.	Surveiller de près les patients lorsque PRZ-NEBIVOLOL est administré en concomitance avec des inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques.
Inducteurs du CYP2D6 (p. ex. dexaméthasone, rifampine)	T	Les inducteurs du CYP2D6 peuvent réduire l'exposition au nébivolol.	Il pourrait être nécessaire de modifier la dose de PRZ-NEBIVOLOL.
Inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. fluoxétine, quinidine, paroxétine, propafénone et cimétidine) et substrats du CYP2D6 (p. ex. thioridazine, venlafaxine)	EC, C	Les inhibiteurs et les substrats du CYP2D6 augmentent l'exposition au nébivolol. La fluoxétine, un inhibiteur du CYP2D6, administrée à raison de 20 mg/jour pendant 21 jours avant une dose unique de 10 mg de nébivolol à 10 adultes en santé a multiplié par 8 l'ASC et	Faire preuve de prudence lorsque PRZ-NEBIVOLOL est administré en concomitance avec des inhibiteurs/substrats du CYP2D6. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de PRZ-NEBIVOLOL.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires cliniques
		par 3 la C _{max} du <i>d</i> -nébivolol.	
Digoxine	T, C*	L'administration de nébivolol en concomitance avec la digoxine peut exacerber le ralentissement de la conduction auriculoventriculaire et de la fréquence cardiaque. Des cas de bradycardie ont été signalés lors de l'administration concomitante.	Surveiller de près les patients lorsque PRZ-NEBIVOLOL est administré en concomitance avec la digoxine.
Diurétiques : hydrochlorothiazide, furosémide, spironolactone	EC, C*	Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée chez les adultes en santé entre le nébivolol (10 mg/jour pendant 10 jours) et le furosémide (dose unique de 40 mg), l'hydrochlorothiazide (25 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours) ou la spironolactone (25 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours). Des cas de bradycardie, d'hypotension et de perte de conscience ont été signalés lors de l'utilisation concomitante.	Faire preuve de prudence lorsque PRZ-NEBIVOLOL est administré en concomitance avec des diurétiques.
Fingolimod	EC	Bradycardie	L'administration concomitante de fingolimod et de β-bloquants est susceptible de potentialiser l'effet d'abaisser la fréquence cardiaque et n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante est jugée nécessaire, une surveillance appropriée à l'instauration du traitement, c.-à-d. au moins jusqu'au lendemain, est recommandée.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine	EC	La pharmacocinétique du nébivolol (dose unique de 5 mg) n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de ranitidine (150 mg 2 f.p.j.). La cimétidine (400 mg 2 f.p.j.) provoque une augmentation de 23 % des concentrations plasmatiques du <i>d</i> -nébivolol.	Aucune action précise requise.
Sildénafil	EC	L'administration concomitante de nébivolol et de sildénafil a diminué de 21 % et de 23 % l'ASC et la C _{max} du sildénafil, respectivement. L'effet sur la C _{max} et l'ASC du <i>d</i> -nébivolol était faible également (< 20 %). Étant donné que les deux agents modulent la voie du monoxyde d'azote, les signes vitaux ont été mesurés.	Faire preuve de prudence lorsque PRZ-NEBIVOLOL est administré en concomitance avec le sildénafil. Lorsque le sildénafil et le nébivolol étaient administrés en concomitance, les effets sur le pouls et sur la pression artérielle correspondaient environ à la somme des effets de chacun des agents.
Valsartan	EC	L'administration concomitante de nébivolol (20 mg 1 f.p.j.) et de valsartan (320 mg 1 f.p.j.) chez 30 volontaires adultes en santé a entraîné une réduction de 47 % et de 19 % de la C _{max} et de l'ASC du <i>d</i> -nébivolol, respectivement.	
C = étude de cas, EC = essai clinique, T = théorique, C* = rapport de cas tiré de données de RMJP (rapports de mises à jour périodiques sur l'innocuité)			

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée lorsque le nébivolol était administré en concomitance avec du charbon activé, de l'alcool, la digoxine, le losartan et la warfarine chez des volontaires adultes en santé. De plus, le nébivolol n'a aucun effet significatif sur l'activité anticoagulante de la warfarine (temps de Quick et RIN).

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments ne modifient pas significativement la pharmacocinétique du nébivolol. PRZ-NEBIVOLOL peut être pris avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le nébivolol est un antagoniste cardiosélectif des récepteurs β -adrénergiques qui a une activité vasodilatatrice. Le mode d'action exact de l'effet antihypertenseur n'a pas encore été établi de manière définitive. La capacité des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques à réduire la pression artérielle semble être liée à la diminution de la fréquence cardiaque, de la contractilité myocardique et de l'activité sympathique ainsi qu'à la suppression de l'activité de la rénine. Le nébivolol a aussi des propriétés vasodilatatrices, vraisemblablement en raison de sa capacité à accroître la libération de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales humaines, ce qui pourrait réduire la résistance vasculaire périphérique. Toutefois, la contribution relative de ces propriétés vasodilatatrices à l'effet hypotenseur global du nébivolol n'a pas été démontrée.

Le nébivolol n'a pas d'affinité marquée pour les récepteurs α -adrénergiques. Le nébivolol ne semble pas avoir d'activité sympathomimétique intrinsèque au niveau des récepteurs β_1 -adrénergiques.

10.2 Pharmacodynamie

Le nébivolol cible de manière préférentielle les récepteurs β_1 -adrénergiques, avec une affinité 320 fois plus élevée pour les récepteurs β_1 -adrénergiques cardiaques humains que pour les récepteurs β_2 -adrénergiques. Chez les métaboliseurs rapides (la majorité de la population) et à des doses égales ou inférieures à 20 mg, le nébivolol cible de manière préférentielle les récepteurs β_1 -adrénergiques. À des doses pertinentes sur le plan clinique chez les métaboliseurs rapides, le nébivolol ne devrait pas bloquer significativement les récepteurs α_1 -adrénergiques, comme on l'a déterminé dans le cadre d'une étude clinique sur la dose de 5 mg et déduit de la C_{\max} du nébivolol (32 nM à la dose de 20 mg), par rapport à son affinité de liaison pour les récepteurs α_1 -adrénergiques (K_i de 330 nM). Chez les métaboliseurs lents et à des doses plus élevées, le nébivolol inhibe à la fois les récepteurs β_1 et les récepteurs β_2 -adrénergiques. Plusieurs métabolites du nébivolol ayant une affinité de liaison pour les récepteurs β_1 -adrénergiques ont été identifiés après l'administration orale du nébivolol. La K_i pour les métabolites actifs se situe entre 0,7 nM et 19,8 nM, comparativement à une K_i de 0,7 nM pour le nébivolol, ce qui semble indiquer que ces métabolites pourraient contribuer à l'activité inhibitrice sur les récepteurs β -adrénergiques.

Le nébivolol est un conglomérat racémique de *d*-nébivolol et de *l*-nébivolol. L'exposition au *l*-nébivolol est supérieure à l'exposition au *d*-nébivolol, mais le *l*-nébivolol contribue peu à l'activité inhibitrice du médicament sur les récepteurs β_1 -adrénergique puisque l'affinité du *d*-nébivolol pour les récepteurs β -adrénergiques est > 1 000 fois supérieure à celle du *l*-nébivolol.

Électrocardiographie : Une étude ouverte, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et par médicament actif (aténolol et moxifloxacine) et en groupes parallèles a été menée pour évaluer l'effet du nébivolol sur les intervalles électrocardiographiques chez des sujets en santé (N = 67-71/groupe). Le nébivolol a été administré à une dose thérapeutique de 20 mg 1 f.p.j. les jours 1 à 3 et à une dose suprathérapeutique de 40 mg 1 f.p.j. les jours 4 à 7. Des évaluations électrocardiographiques ont été réalisées aux jours 1, 4 et 7. Le nébivolol a réduit la fréquence cardiaque et augmenté l'intervalle PR, comme le montre le Tableau 5.

Tableau 5 – Variations moyennes maximales ajustées en fonction du placebo entre le début du traitement et les jours 1, 4 et 7 du traitement par le nébivolol

	Fréquence cardiaque (bpm)		Intervalle PR (ms)	
	Moyenne (IC à 90 %)	Temps (h)	Moyenne (IC à 90 %)	Temps (h)
Jour 1	-14,2 (-18,0, -10,3)	6	13,0 (9,0, 17,0)	2,5
Jour 4	-19,4 (-23,1, -15,7)	4	13,8 (9,3, 18,3)	2,5
Jour 7	-20,8 (-24,2, -17,4)	23,5	11,4 (7,2, 15,5)	4,0

Des effets semblables sur la fréquence cardiaque et sur l'intervalle PR ont été observés avec le comparateur actif aténolol, administré à raison de 100 mg 1 f.p.j. les jours 1 à 3 et de 200 mg 1 f.p.j. les jours 4 à 7.

Il n'a pas été démontré que le nébivolol avait un effet lié au traitement sur l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia ($Q-TcF = QT/RR^{0,33}$) dans cette étude.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du *d,l*-nébivolol après l'administration répétée par voie orale d'une dose de 10 mg pendant 14 jours

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _½ (h)	ASC (ng.h/mL)	Cl/F (L/h)
Métaboliseurs rapides	3,5	1,2	12,7	19,7	657
Métaboliseurs lents	32	3,7	56	663	16

Absorption

PRZ-NEBIVOLOL est un comprimé à libération immédiate. La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée. L'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en 3 et 5 jours chez les métaboliseurs rapides et lents du CYP2D6, respectivement.

Les aliments ne modifient pas significativement la pharmacocinétique du nébivolol. Lorsque le nébivolol est pris avec des aliments, les glucuronides sont légèrement réduits. PRZ-NEBIVOLOL peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution

Dans le plasma humain, environ 98 % du nébivolol se lie aux protéines (principalement à l'albumine), indépendamment de la concentration de nébivolol, et le médicament diffuse bien dans les tissus, y compris le cerveau.

Métabolisme

Le nébivolol est principalement (75 %) métabolisé par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 par glucuronidation directe et, dans une moindre mesure, par N-désalkylation et oxydation du composé mère. Ses métabolites stérospécifiques contribuent à l'activité pharmacologique. Le nébivolol est aussi métabolisé dans une moindre mesure par le CYP3A4/5 (16-20 %). Le *d*-nébivolol a une demi-vie effective

d'environ 13 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 (la plupart des gens) et de 22 heures chez les métaboliseurs lents, et l'exposition au *d*-nébivolol est considérablement accrue chez ces derniers. Ce phénomène pourrait avoir moins d'importance que d'habitude toutefois, puisque les métabolites, y compris le métabolite hydroxylé et les glucuronides (les principaux métabolites circulants), contribuent partiellement à l'activité inhibitrice du nébivolol sur les récepteurs β -adrénergiques.

Élimination

Après l'administration orale d'une dose unique de ^{14}C -nébivolol, 37 % de la dose a été retrouvée dans l'urine et 42 % dans les selles chez les métaboliseurs rapides et 57 % dans l'urine et 8 % dans les selles chez les métaboliseurs lents. Essentiellement, tout le nébivolol était éliminé sous forme de métabolites oxydatifs multiples ou de leurs glucuroconjugués correspondants.

Données chez l'animal

Le nébivolol s'oppose aux réponses médiées par les récepteurs β_1 -adrénergiques dans des tissus isolés de cobayes et de chiens et dans des cultures de cellules cardiaques de rats *in vitro*. En outre, le nébivolol inhibe efficacement diverses réponses médiées par les récepteurs β_1 -adrénergiques *in vivo* dans des modèles de rongeurs, de chats et de chiens. Le nébivolol conserve sa sélectivité pour les récepteurs β_1 -adrénergiques dans un grand nombre de ces systèmes expérimentaux. Le nébivolol n'exerce pas d'effets importants dans d'autres systèmes expérimentaux, tels les systèmes des récepteurs α -adrénergiques et muscariniques.

Le nébivolol réduit la pression artérielle de façon proportionnelle à la dose chez des rats spontanément hypertendus à la suite d'une administration aiguë et répétée et n'entraîne ni augmentation de la résistance vasculaire périphérique ni diminution du débit cardiaque chez les chiens anesthésiés. Toutefois, l'administration orale de 10 mg/kg à des chiens éveillés a entraîné une diminution du débit cardiaque de 38 % par rapport aux valeurs initiales lors de l'atteinte de la concentration maximale.

Des études mécanistes réalisées sur des artères coronaires isolées ont montré que le nébivolol et, de façon plus puissante, le *l*-nébivolol, provoquent la libération de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire *in vitro*. Dans les études précliniques et cliniques, la vasodilatation induite par le nébivolol a pu être renversée par des inhibiteurs du monoxyde d'azote synthase. Cette propriété semble contribuer au profil pharmacologique du nébivolol.

Par ailleurs, le nébivolol a protégé les cellules myocardiques contre une surcharge calcique et a préservé la fonction cardiaque dans un myocarde ischémique. Le nébivolol a démontré une activité antiarythmique *in vivo* en réprimant des arythmies expérimentales produites par une ischémie et une reperfusion (rat et chien), par l'aconitine (rat) et par l'ouabaine (cobaye), mais a également augmenté le temps de conduction auriculaire, provoquant ainsi une prolongation des intervalles PR (ou PQ) et une diminution significative de la fréquence cardiaque. De plus, le nébivolol a causé une élévation du seuil de fibrillation ventriculaire chez des cobayes et des chiens à thorax ouvert anesthésiés, mais a également provoqué une hausse de la fréquence des blocs auriculoventriculaires et des blocs de branche.

Le nébivolol semble avoir une faible affinité pour les récepteurs α -adrénergiques à des concentrations thérapeutiques cibles selon les tests de liaison aux récepteurs *in vitro* ($K_i \geq 295$ nM) et n'exerce que peu d'activité sur les récepteurs α_1 -adrénergiques d'après les tests fonctionnels *in vivo* et *ex vivo* ($\text{CI}_{50} \geq 1,4$ μM). On a constaté que le nébivolol n'exerce aucune activité marquée, voire aucune activité,

sur les réponses médiées par l'activation des récepteurs de la sérotonine, de l'histamine, de la dopamine, de l'acétylcholine (muscariniques et nicotiniqes), de l'angiotensine II et de la bradykinine, mais qu'il se lie à des concentrations plus élevées aux récepteurs β_2 -adrénergiques, sérotoninergiques (5-HT1A) et dopaminergiques (D4.4) ($K_i = 4,5 \text{ nM}$, $15,1 \text{ nM}$ et $56,2 \text{ nM}$, respectivement). En outre, des tests de liaison aux récepteurs ou de transactivation ont démontré que le nébivolol ne se lie pas aux récepteurs opioïdes, aux récepteurs gabaergiques ni à divers récepteurs hormonaux, tels les récepteurs œstrogéniques. Par conséquent, à des concentrations plasmatiques thérapeutiques, le nébivolol exerce peu d'activité vasodilatatrice sur d'autres récepteurs, à l'exception des récepteurs β_2 -adrénergiques, sérotoninergiques (5-HT1A) et dopaminergiques (D4.4).

Les études *in vitro* ont montré que le nébivolol a un effet inhibiteur sur des isoenzymes du cytochrome P450, y compris le CYP3A4/5 ($K_i : 13 \mu\text{M}$), le CYP2A6 ($K_i : 49 \mu\text{M}$), le CYP2C8 ($K_i : 55 \mu\text{M}$), le CYP2B6 ($K_i : 92 \mu\text{M}$), le CYP1A2 ($K_i : 92 \mu\text{M}$), le CYP2C9 ($K_i : 110 \mu\text{M}$), le CYP2C19 ($K_i : 130 \mu\text{M}$) et le CYP4A9/11 ($K_i : 180 \mu\text{M}$). On a également observé que le nébivolol augmente significativement (de 50 %) l'activité du CYP2E1. Compte tenu du rapport C_{max}/K_i , il est peu probable que les effets inhibiteurs constatés *in vitro* se traduisent par des effets inhibiteurs significatifs sur le plan clinique.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : La pharmacocinétique du nébivolol chez les patients âgés de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.
- **Personnes âgées** : D'après une analyse pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du nébivolol ne diffère pas entre les patients âgés (≥ 65 ans) et jeunes.
- **Sexe** : D'après une analyse pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du nébivolol ne diffère pas entre les hommes et les femmes.
- **Polymorphisme génétique** : Un faible pourcentage de la population générale (environ 7 % des personnes de race blanche, 2 % des personnes d'origine afro-américaine et 2 % des personnes d'origine asiatique) présente un déficit de l'activité du CYP2D6, et ces personnes sont considérées comme des métaboliseurs lents des médicaments métabolisés par le CYP2D6. Le nébivolol est principalement métabolisé dans le foie (jusqu'à 77 % chez les animaux et 75 % chez l'humain) par le CYP2D6 et est soumis à ce polymorphisme génétique.

On a observé que les concentrations plasmatiques de nébivolol étaient nettement plus élevées et le nombre de métabolites oxydatifs moindres chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 que chez les personnes dont l'activité du CYP2D6 était normale, mais que la capacité de glucuronidation était maintenue.

- **Origine ethnique** : D'après une analyse pharmacocinétique de population, la pharmacocinétique du nébivolol et de ses métabolites glucuronidés ne diffère pas entre les races.
- **Insuffisance hépatique** : La concentration plasmatique maximale du *d*-nébivolol et l'exposition (ASC) ont augmenté par un facteur de 3,5, et la clairance apparente a diminué de 90 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score B de Child-Pugh). Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, et le nébivolol est contre-indiqué chez ces patients.
- **Insuffisance rénale** : L'exposition (ASC) au *d*-nébivolol a augmenté par un facteur d'environ 2 et 5 chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et grave, respectivement. La clairance apparente du *d*-nébivolol n'était pas modifiée après l'administration d'une dose unique de 5 mg

du nébivolol chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Cl_{cr} de 50 à 80 mL/min, $n = 7$), tandis qu'elle était réduite de 48 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} de 30 à 50 mL/min, $n = 9$) et de 66 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{cr} < 30$ mL/min, $n = 5$). Aucune étude n'a été réalisée chez les patients traités par dialyse.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune manipulation spéciale n'est requise.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate de nébivolol

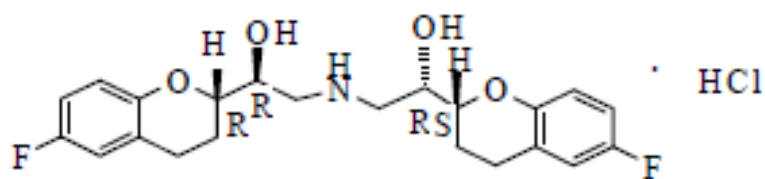
Nom chimique : Sel de chlorhydrate de α,α' -[Iminobis(méthylène)]bis[6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-méthanol

ou

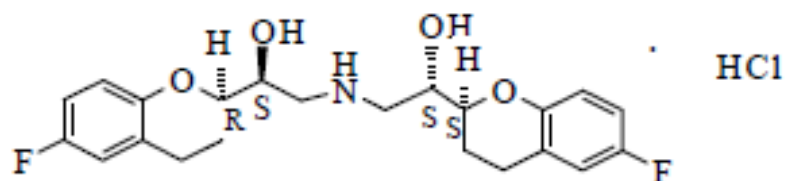
Chlorhydrate de (1RS,1'RS)-1,1'-[(2RS,2'SR)-Bis(6-fluorochroman-2-yl)]-2,2'-iminodiethanol.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{26}O_4NClF_2$; 441,90 g / mol

Formule développée : Le nébivolol est un conglomérat racémique de *d*-nébivolol et de *l*-nébivolol, éléments dont la formule stéréochimique est [SRRR]-nébivolol et [RSSS]-nébivolol, respectivement.



d-isomer (RRRS=SRRR)



l-isomer (RSSS=SSSR)

Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de nébivolol est une poudre blanche à blanc cassé très légèrement soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et très légèrement soluble dans l'heptane. Il n'est pas hygroscopique et le pKa (base) du chlorhydrate de nébivolol est de 8,22.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.2 Études cliniques par indication

Hypertension – Monothérapie

Tableau 7 – Résumé des données démographiques sur les patients des essais cliniques sur le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets en intention de traiter/ayant terminé l'étude	Âge médian (écart)	Sexe
Étude 1	Double insu, contrôlée par placebo	Voie orale Placebo Nébivolol à 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30/40 mg Phase de sevrage à simple insu sous placebo d'une durée de 28 à 42 jours Phase de traitement à double insu d'une durée de 12 semaines	Placebo : 81/67 Nébivolol 1,25 mg : 83/68, 2,5 mg : 82/68, 5 mg : 165/148, 10 mg : 166/133, 20 mg : 166/144, 30/40 mg : 166/149 Total : 909/777	54 ans (22-84)	H : 518 (57 %) F : 391(43 %)
Étude 2	Double insu, contrôlée par placebo	Voie orale Placebo Nébivolol à 5 mg, 10 mg, 20 mg Phase de sevrage à simple insu sous placebo d'une durée de 28 à 42 jours Phase de traitement à double insu d'une durée de 12 semaines	Placebo : 75/61 Nébivolol 5 mg : 244/218, 10 mg : 244/206, 20 mg : 244/217 Total : 807/702	53 ans (22-82)	H : 432 (53,5 %) F : 375 (46,5 %)

Étude 3	Double insu, contrôlée par placebo	Voie orale Placebo Nébivolol à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg Phase de sevrage à simple insu sous placebo d'une durée de 14 à 42 jours Phase de traitement à double insu d'une durée de 12 semaines	Placebo : 49/41 Nébivolol 2,5 mg : 49/42, 5 mg : 50/41, 10 mg : 51/47, 20 mg : 50/45, 40 mg : 51/43 Total : 300/259	50 ans (26-79)	H : 136 (45,3 %) F : 164 (54,7 %)
---------	--	---	--	-------------------	--

L'efficacité antihypertensive du nébivolol (comprimés de nébivolol) en monothérapie a été évaluée dans le cadre de trois essais multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, au cours desquels le médicament a été administré à des doses allant de 1,25 à 40 mg pendant 12 semaines (études 1, 2 et 3). Dans deux études distinctes sur le traitement d'association, un effet hypertenseur additionnel a été démontré lorsque le nébivolol a été administré en concomitance avec des diurétiques thiazidiques ou des IECA. Il a été démontré que la dose unique quotidienne du nébivolol procure une efficacité soutenue pendant 24 heures.

Les trois essais sur la monothérapie comportaient 2 016 patients (1 811 sous nébivolol et 205 sous placebo) atteints d'hypertension légère ou modérée dont la pression artérielle diastolique (PAD) se situait entre 95 et 109 mm Hg au début de l'étude. Les patients ont reçu soit le nébivolol ou le placebo une fois par jour pendant 12 semaines. Deux de ces essais sur la monothérapie (études 1 et 2) portaient sur 1 716 patients de la population générale de patients atteints d'hypertension. L'âge médian des patients était de 54 ans; 55 % étaient des hommes, 26 % n'étaient pas de race blanche, 7 % étaient atteints de diabète et 6 % présentaient un génotype de métaboliseur lent. Le troisième essai sur la monothérapie (étude 3) visait à évaluer 300 patients de race noire atteints d'hypertension, dont l'âge médian était de 51 ans. Quelque 45 % des patients étaient des hommes, 14 % étaient atteints de diabète et 2,3 % étaient des métaboliseurs faibles.

Résultats des études

Le principal critère d'évaluation des trois essais sur la monothérapie était la variation de la PAD en position assise à la concentration minimale du début de l'étude à la semaine 12. Le critère d'évaluation secondaire était la variation de la pression artérielle systolique (PAS) en position assise à la concentration minimale par rapport au début de l'étude. Le Tableau 8 présente les réductions de la pression artérielle selon la dose pour chaque étude. Dans toutes les études, la réduction de la moyenne des moindres carrés de la PAD en position assise à la concentration minimale était significativement plus élevée dans les groupes recevant du nébivolol à une dose de 5 mg ou plus que dans le groupe recevant le placebo. Le nébivolol a produit une réduction de la PAD en position assise à la concentration minimale, indépendamment de la race, de l'âge ou du sexe des patients.

La réduction de la moyenne des moindres carrés de la PAS en position assise à la concentration minimale était significativement plus élevée avec le nébivolol qu'avec le placebo pour toutes les doses dans l'étude 1, pour la dose de 20 mg dans l'étude 2 et pour les doses de 10 mg et de 20 mg dans l'étude 3.

Tableau 8 – Analyse de la pression artérielle diastolique et systolique en position assise (mm Hg) à la concentration minimale à la semaine 12

Étude	Groupe de traitement	Placebo	Néбиволол			
			2,5 mg	5 mg	10 mg	20 mg
Étude 1 PAS/PAD moyennes au début de l'étude : 153,1/99,5 mm Hg	PA diastolique en position assise à la concentration minimale (mm Hg)					
	Variation de la moyenne des MC ^a	-2,9	-8,5	-8,4	-9,2	-9,8
	Valeur $p^{a,b}$		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	PA systolique en position assise à la concentration minimale (mm Hg)					
	Variation de la moyenne des MC ^a	+2,2	-6,3	-5,9	-7,0	-6,5
	Valeur $p^{a,b}$		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Étude 2 PAS/PAD moyennes au début de l'étude : 151,3/99,0 mm Hg	PA diastolique en position assise à la concentration minimale (mm Hg)					
	Variation de la moyenne des MC ^a	-4,6	--	-7,8	-8,5	-9,1
	Valeur $p^{a,b}$		--	0,002	< 0,001	< 0,001
	PA systolique en position assise à la concentration minimale (mm Hg)					
	Variation de la moyenne des MC ^a	-0,4	--	-4,2	-3,5	-6,7
	Valeur $p^{a,b}$		--	0,035 ^{NS}	0,086 ^{NS}	< 0,001
Étude 3 PAS/PAD moyennes au début de l'étude : 152,2/100,2 mm Hg	PA diastolique en position assise à la concentration minimale (mm Hg)					
	Variation de la moyenne des MC ^a	-2,8	-5,7	-7,7	-8,9	-8,9
	Valeur $p^{a,b}$		0,084 ^{NS}	0,004	< 0,001	< 0,001
	PA systolique en position assise à la concentration minimale (mm Hg)					
	Variation de la moyenne des MC ^a	-0,4	-1,9	-3,0	-6,4	-7,6
	Valeur $p^{a,b}$		0,611 ^{NS}	0,383 ^{NS}	0,044	0,005

^a Selon une analyse de covariance utilisant le traitement comme facteur et des covariables (pression artérielle au départ, vitesse du métabolisme, diabète, sexe, race et groupe d'âge).

^b Selon une comparaison par paire du traitement et du placebo. MC = moindres carrés, NS = non significatif

L'effet hypotensif du nébivolol a été observé dans les deux semaines suivant le début du traitement et s'est maintenu pendant l'intervalle posologique de 24 heures; en ce qui a trait à l'effet sur la pression artérielle diastolique, le rapport entre les concentrations minimales et maximales variait de 60 à 90 % dans toutes les études pour les doses de nébivolol de 2,5 à 20 mg.

Quelque 28 jours après la fin du traitement par le nébivolol, la pression artérielle avait augmenté, sans toutefois atteindre les valeurs de départ. L'arrêt brusque du traitement n'a pas donné lieu à une hypertension de rebond.

Dans l'étude 1, le taux de réponse après 12 semaines de traitement était de 50,0 % pour le nébivolol à 2,5 mg, de 50,3 % pour le nébivolol à 5 mg, de 53,6 % pour le nébivolol à 10 mg et de 59,6 % pour le nébivolol à 20 mg, par rapport à 24,7 % pour le placebo ($p \leq 0,001$ dans tous les cas). Dans l'étude 2, les taux de réponse étaient de 49,3 %, 66,0 %, 66,8 % et 68,9 % dans le groupe placebo et dans les groupes recevant du nébivolol à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg, respectivement ($p \leq 0,009$ dans tous les cas). Dans l'étude 3, le pourcentage des patients ayant répondu au traitement était de 36,7 %, 58,0 %, 58,8 % et 64,0 % dans les groupes recevant du nébivolol à 2,5 mg, à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg, respectivement, comparativement à un taux de réponse de 26,5 % avec le placebo ($p \leq 0,002$ pour les doses de nébivolol de 5 mg ou plus).

La fréquence cardiaque a été évaluée dans toutes les études. Dans l'étude 1, la variation moyenne de la fréquence cardiaque en position assise à la concentration minimale était de +0,2, -4,3, -6,5, -6,5 et -9,7 bpm pour le placebo et le nébivolol à 2,5 mg, à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg, respectivement. Les réductions observées avec le nébivolol étaient significatives par rapport aux résultats obtenus avec le placebo ($p < 0,001$ pour les doses de 2,5 à 20 mg). La fréquence cardiaque a également diminué de façon significative à toutes les doses dans l'étude 2. Les réductions moyennes, après soustraction de l'effet du placebo, variaient de -5,1 bpm à -7,2 bpm ($p < 0,001$ par rapport au placebo). Dans l'étude 3, les diminutions de la fréquence cardiaque en position assise à la concentration plasmatique maximale étaient statistiquement significatives ($p < 0,015$) pour le nébivolol à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg.

Hypertension – Études sur le traitement concomitant

Diurétiques

Le nébivolol à 1 mg, à 5 mg et à 10 mg et l'hydrochlorothiazide (HCTZ) à 12,5 mg et à 25 mg ont été évalués en monothérapie et en association dans le cadre d'une étude de 12 semaines à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles et à plan factoriel comportant 12 groupes, menée auprès de 240 patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée (PAS/PAD moyennes en position assise au début de l'étude : 157,7/100,8 mm Hg). L'âge moyen des patients était de 52 ans et 66 % étaient des hommes. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation de la PAD en position assise à la concentration minimale du début de l'étude à la semaine 12. Le Tableau 9 présente les réductions de la pression artérielle selon la dose. Les réductions moyennes de la PAD en position assise à la concentration minimale (le principal critère d'évaluation de l'efficacité) par rapport au début de l'étude étaient statistiquement significatives dans tous les groupes de traitement ($p < 0,05$ par rapport au début de l'étude). En outre, tous les traitements actifs (monothérapies et associations) se sont révélés plus efficaces que le placebo ($p < 0,05$). Aucune analyse statistique portant sur la comparaison avec le placebo n'a été réalisée pour le critère d'évaluation secondaire, la PAS en position assise à la concentration minimale.

Tableau 9 – Résumé de la variation moyenne de la pression artérielle (PAS/PAD) (mm Hg) en position assise à la concentration minimale par rapport au début de l'étude chez les patients recevant le nébivolol, l'HCTZ ou le nébivolol en association avec l'HCTZ

Nébivolol	HCTZ		
	0 mg	12,5 mg	25 mg
0 mg	-0,2 / -1,4	-11,2 / -4,6	-15,0 / -5,8
1 mg	-6,5 / -5,5	-14,1 / -9,4	-19,4 / -10,3
5 mg	-16,7 / -8,5	-16,0 / -9,9	-17,9 / -12,4
10 mg	-17,6 / -13,8	-21,9 / -12,6	-29,0 / -15,3

N = 20 patients/groupe; les variations par rapport au début de l'étude parmi les patients d'un même groupe de traitement étaient statistiquement significatives pour tous les groupes de traitement, la valeur p étant $\leq 0,003$.

PAD : Les résultats de toutes les comparaisons par paire avec le placebo étaient statistiquement significatifs; valeur $p < 0,05$.

PAS : Aucune comparaison avec le placebo n'a été effectuée.

Des réductions significatives de la PAD en position assise à la concentration minimale par rapport au début de l'étude ont été observées dès la deuxième semaine. L'administration du nébivolol en association avec l'HCTZ a entraîné une augmentation significative du pourcentage de patients ayant répondu au traitement par rapport au placebo ($p < 0,02$). Le taux de réponse a été de 60 %, 85 %, 80 % et 85 % pour l'association le nébivolol/HCTZ à 5 mg/12,5 mg, à 5 mg/25 mg, à 10 mg/12,5 mg et à 10 mg/25 mg, respectivement, et de 15 % pour le placebo. Le nébivolol à 5 mg et à 10 mg administré en association avec l'HCTZ à 12,5 mg et à 25 mg a entraîné des réductions significatives de la fréquence cardiaque de -3 bpm à -10 bpm ($p < 0,05$ par rapport au placebo) dans tous les groupes ayant reçu le traitement d'association, sauf celui ayant reçu du nébivolol à 5 mg/HCTZ à 25 mg.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

Le nébivolol administré à raison de 5 mg à 20 mg et le lisinopril administré à raison de 10 mg à 40 mg ont été évalués en monothérapie et en association dans le cadre d'une étude multicentrique de 12 semaines à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et médicament actif et en groupes parallèles comportant 4 groupes, menée auprès de 656 patients atteints d'hypertension diastolique de stade 2 (PAD de 100 mm Hg ou plus). La PAS/PAD moyennes en position assise au début de l'étude étaient de 163,8/104,4 mm Hg. L'âge moyen des patients était de 49,3 ans; 57,8 % étaient des hommes, 14,9 % étaient atteints de diabète et 38,0 % n'étaient pas de race blanche. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation de la PAD en position assise à la concentration minimale du début de l'étude à la semaine 6, et le critère d'évaluation secondaire de l'efficacité était la variation de la PAS en position assise à la concentration minimale du début de l'étude à la semaine 6.

Le Tableau 10 présente les réductions de la pression artérielle selon le groupe de traitement. L'association nébivolol et lisinopril s'est révélée significativement plus efficace pour réduire la PAD que le nébivolol ou le lisinopril en monothérapie ($p \leq 0,001$). Tous les traitements actifs (monothérapies et associations) se sont révélés plus efficaces que le placebo ($p \leq 0,0013$). Le groupe recevant le traitement d'association a présenté une réduction de la PAD significativement supérieure sur le plan statistique par rapport à l'effet moyen du nébivolol et du lisinopril ($p < 0,0001$). Des réductions significatives de la PAD en position assise à la concentration minimale par rapport au début de l'étude ont été observées dès la deuxième semaine de traitement.

Tableau 10 – Analyse de la pression artérielle diastolique et systolique en position assise (mm Hg) à la concentration minimale à la semaine 6

		Placebo (N = 93)	Nébivolol + lisinopril (N = 189)	Nébivolol (N = 185)	Lisinopril (N = 189)
PA diastolique en position assise à la concentration minimale (mm Hg)					
PAD moyenne au début de l'étude : 104,4 mm Hg	Variation moyenne	-8,0	-17,2	-13,3	-12,0
	DMMC* ^a	9,0	--	3,3	5,1
	Valeur <i>p</i> 1 ^a	< 0,0001	--	0,0010	< 0,0001
	Valeur <i>p</i> 2 ^b	--	< 0,0001	--	--
PA systolique en position assise à la concentration minimale (mm Hg)					
PAS moyenne au début de l'étude : 163,8 mm Hg	Variation moyenne	-9,9	-19,2	-14,4	-16,1
	DMMC* ^a	10,0	--	3,5	3,2
	Valeur <i>p</i> 1 ^a	< 0,0001	--	0,0470	0,0704
	Valeur <i>p</i> 2 ^b	--	0,0278	--	--

ANCOVA, analyse de la covariance; DMMC, différence moyenne selon la méthode des moindres carrés

* L'analyse était fondée sur le modèle ANCOVA, le groupe de traitement et le centre d'étude étant utilisés comme facteurs et la valeur au début de l'étude comme covariable.

a [*] comparaison entre le traitement d'association et le placebo, entre le traitement d'association et nébivolol et entre le traitement d'association et le lisinopril

b [*] comparaison entre le traitement d'association et l'effet moyen du nébivolol et du lisinopril

L'association nébivolol et lisinopril s'est révélée significativement plus efficace pour réduire la PAS que le nébivolol en monothérapie ($p = 0,0470$). Le traitement d'association a produit une réduction de la PAS numériquement supérieure par rapport au lisinopril en monothérapie ($p = 0,0704$). Tous les traitements actifs (monothérapies et associations) se sont révélés plus efficaces que le placebo ($p \leq 0,0033$). Le groupe recevant le traitement d'association a présenté une réduction de la PAS significativement supérieure sur le plan statistique par rapport à l'effet moyen du nébivolol et du lisinopril ($p = 0,0278$).

Après 6 semaines de traitement, le taux de réponse (TA inférieure à 140/90 mm Hg ou à 130/80 mm Hg chez les patients atteints de diabète) était significativement supérieur chez les patients recevant l'association nébivolol et lisinopril, soit 33,9 %, comparativement à 21,6 %, 21,7 % et 7,5 % chez les patients recevant du nébivolol en monothérapie, le lisinopril en monothérapie ou le placebo, respectivement ($p \leq 0,0031$ pour tous).

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence à double insu, randomisée, à deux périodes, à deux traitements, à deux séquences, croisée, équilibrée et à dose unique par voie orale des comprimés PRZ-NEBIVOLOL 10 mg (Pharmaris Canada Inc.) et des comprimés ^{Pr}BYSTOLIC^{MD} 10 mg (Allergan Inc.) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé, à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité des 22 sujets inclus

dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Néбиволол (1 × 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng/mL)*(h)	24,62 43,59 (224,32)	22,55 41,10 (229,00)	109,2	(103,2 % - 115,5 %)
ASC _I (ng/mL)*(h)	27,05 69,09 (304,51)	24,20 56,49 (286,59)	111,8	(105,5 % - 118,4 %)
C _{max} (ng/mL)	3,80 4,26(61,59)	3,45 3,98 (80,17)	110,0	(100,7 % - 120,2 %)
T _{max} ³ (h)	1,00 (0,75- 5,00)	1,00 (0,50- 3,00)		
T _½ ⁴ (h)	14,68 (106,06)	14,02 (80,11)		

¹ Comprimés PRZ-NEBIVOLOL 10 mg (néбиволол sous forme de chlorhydrate de néбиволол) (Pharmaris Canada Inc.)

² PrBystolic^{MD} 10 mg (néбиволол sous forme de chlorhydrate de néбиволол) comprimés (Allergan Inc.), acheté au Canada

³ Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement

⁴ Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

Une étude de bioéquivalence à double insu, randomisée, à deux périodes, à deux traitements, à deux séquences, croisée, équilibrée et à dose unique par voie orale des comprimés PRZ-NEBIVOLOL 20 mg (Pharmaris Canada Inc.) et des comprimés ^{Pr}BYSTOLIC^{MD} 20 mg (Allergan Inc.) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé, à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité des 21 sujets inclus dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Néбиволол (1 × 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng/mL)*(h)	51,93 109,05 (187,69)	50,82 101,99 (178,57)	101,8	(96,7 % - 107,2 %)
ASC _i (ng/mL)*(h)	56,69 165,58 (229,28)	54,51 134,04 (207,77)	103,8	(97,7 % - 110,2 %)
C _{max} (ng/mL)	7,30 8,48 (67,28)	6,335 7,25 (62,36)	118,4	(103,8 % - 135,1 %)
T _{max} ³ (h)	1,25 (0,75- 6,00)	1,25 (0,50- 6,00)		
T _½ ⁴ (h)	15,05 18,01 (85,95)	13,89 15,58 (60,00)		

¹ Comprimés PRZ-NEBIVOLOL 20 mg (néбиволол sous forme de chlorhydrate de néбиволол) (Pharmaris Canada Inc.)

² ^{Pr}Bystolic^{MD} 20 mg (néбиволол sous forme de chlorhydrate de néбиволол) comprimés (Allergan Inc.), achetés au Canada.

³ Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement ou en médiane (intervalle) uniquement.

⁴ Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV %) uniquement

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë : Les résultats d'études sur l'administration d'une dose unique ont révélé que la toxicité aiguë du nébivolol est faible lorsqu'il est pris par voie orale. Les doses non létales les plus élevées à avoir été évaluées équivalaient à environ 80 et plus de 260 fois la dose maximale recommandée chez l'humain pour le rat et le chien, respectivement, selon la surface corporelle. Des études à dose unique portant sur l'administration de fortes doses de nébivolol ont montré que les rates étaient plus sensibles que les rats mâles, alors qu'il n'existait aucune différence entre les sexes chez la souris et le chien.

Toxicité à long terme : Des études de toxicologie portant sur l'administration orale répétée de doses de nébivolol ont été menées chez la souris pendant 3 mois et chez le rat et le chien pendant 3, 6 et 12 mois. Dans les études sur l'administration répétée menées chez les rongeurs, les organes cibles étaient la rate, les glandes surrénales, les gonades, les poumons et les ganglions lymphatiques; on a observé une diminution du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, du nombre de globules rouges, ainsi que des taux de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides et une augmentation du taux de potassium. Dans l'étude de un an menée chez le rat, la dose sans effet nocif observé relative à ces effets était de 5 mg/kg/jour. L'ASC pour la dose de 5 mg/kg/jour administrée à des rats mâles et à des rates équivalait respectivement à 5,6 et 7,2 fois (métaboliseurs rapides) et à 0,17 et 0,23 fois (métaboliseurs lents) l'exposition maximale anticipée chez l'humain dans le cas d'une dose clinique de 20 mg. Chez le chien, les organes cibles pour le nébivolol étaient la rate et le cœur. Les modifications de l'ECG signalées dans les études chez le chien comprenaient l'allongement des intervalles QTc et QRS lors de l'administration de doses égales ou supérieures à 20 mg/kg et à 40 mg/kg dans les études de 6 et de 12 mois, respectivement. Un prolongement de l'intervalle PR a été observé à des doses égales ou supérieures à 20 et à 10 mg/kg, respectivement. Ces doses étaient au moins 17 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain. Dans l'étude de 12 mois, la dose sans effet nocif observé pour les modifications de l'ECG était de 2,5 mg/kg, ce qui correspond à environ deux fois la dose maximale recommandée chez l'humain selon la surface corporelle.

Cancérogénicité : Dans le cadre d'une étude de deux ans sur le nébivolol menée chez la souris, on a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des hyperplasies et des adénomes testiculaires à cellules de Leydig chez les souris mâles à la dose de 40 mg/kg/jour (10 fois la dose maximale recommandée chez l'humain selon la surface corporelle), mais pas à la dose de 10 mg/kg/jour. Ce résultat a été observé uniquement chez la souris (et non chez le rat ou le chien). L'exposition relative des souris mâles et femelles, respectivement, à la dose de 40 mg/kg/jour, équivalait à 343 et 310 fois (métaboliseurs rapides) et à 11 et 10 fois (métaboliseurs lents) l'exposition maximale anticipée chez l'humain après l'administration d'une dose clinique de 20 mg. Dans le cas de la dose de 10 mg/kg/jour, qui n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence des tumeurs à cellules de Leydig, l'exposition relative correspondait à 37 fois (métaboliseurs rapides) et à 1 fois (métaboliseurs lents) l'exposition maximale anticipée chez l'humain après l'administration d'une dose clinique de 20 mg. L'apparition d'hyperplasies et d'adénomes testiculaires à cellules de Leydig était associée à une hausse de la concentration sérique d'hormone lutéinisante attribuable à la diminution de la concentration sérique de testostérone induite par le nébivolol. Aucun signe d'effet tumorigène n'a été observé lors d'une étude de 24 mois menée chez des rats Wistar recevant des doses de nébivolol allant jusqu'à 40 mg/kg/jour; l'exposition relative des mâles et des femelles, respectivement, à une dose de

40 mg/kg/jour, équivalait à 271 et 150 fois (métaboliseurs rapides) et à 8 et 4 fois (métaboliseurs lents) l'exposition maximale anticipée chez l'humain dans le cas d'une dose clinique de 20 mg.

Génotoxicité : Le nébivolol ne s'est pas révélé génotoxique au cours de la batterie de tests auquel il a été soumis (test d'Ames, test *in vitro* du lymphome de souris avec cellules TK^{+/+}, test *in vitro* des aberrations chromosomiques sur lymphocytes du sang périphérique humain, test *in vivo* de mutation létale récessive liée au sexe chez *Drosophila melanogaster* et test *in vivo* du micronoyau sur moelle osseuse de souris).

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Des effets sur la spermatogenèse ont été observés chez des rats et des souris mâles à des doses égales ou supérieures à 40 mg/kg/jour (20 et 10 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement, selon la surface corporelle). Chez le rat, les effets sur la spermatogenèse ont persisté ou se sont aggravés au cours d'une période de récupération de quatre semaines. Les effets du nébivolol sur les spermatozoïdes des souris se sont toutefois révélés partiellement réversibles.

Chez le rat, on a noté une réduction du poids des petits exposés pendant la période périnatale (fin de la gestation, parturition et allaitement), aux doses de 1,25 et 2,5 mg/kg. Les doses de 5 mg/kg et plus (2,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) ont entraîné une prolongation de la gestation, une dystocie et une diminution des soins des petits par la mère, ce qui s'est traduit par une augmentation de la mortalité fœtale tardive et de la mortinatalité ainsi que par une réduction du poids des petits à la naissance, de la taille des portées de nouveau-nés vivants et du taux de survie des petits. À la dose 5 mg/kg, le nombre de petits ayant survécu était insuffisant pour que l'on puisse établir la performance de reproduction à partir de l'évaluation des rejetons.

Dans les études au cours desquelles des rates gravides ont reçu du nébivolol pendant l'organogenèse, on a observé une baisse du poids des fœtus aux doses de 20 et 40 mg/kg/jour, lesquelles étaient toxiques pour la mère (10 et 20 fois la dose maximale recommandée chez l'humain selon la surface corporelle). En outre, un léger retard réversible de l'ossification du sternum et de la cage thoracique associé à la baisse du poids des fœtus ainsi qu'une légère augmentation de la résorption sont survenus à la dose de 40 mg/kg/jour (20 fois la dose maximale recommandée chez l'humain selon la surface corporelle). Aucun effet indésirable sur la viabilité embryofœtale, le sexe, le poids ou la morphologie n'a été observé dans les études pendant lesquelles le nébivolol a été administré à des lapines gravides à des doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour (20 fois la dose maximale recommandée chez l'humain selon la surface corporelle).

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. BYSTOLIC (comprimés, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg), numéro de contrôle de la demande 268338, monographie de produit, AbbVie Corporation. 7 NOV 2022.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PRZ-NEBIVOLOL

Comprimés de nébivolol

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **PRZ-NEBIVOLOL** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **PRZ-NEBIVOLOL** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on PRZ-NEBIVOLOL?

- PRZ-NEBIVOLOL est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle (élévation de la pression artérielle) chez l'adulte.
- Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments.

Comment PRZ-NEBIVOLOL agit-il?

PRZ-NEBIVOLOL fait partie d'un groupe de médicaments appelés « bêtabloquants ».

- Il permet à votre cœur de battre plus lentement et avec moins de force.
- Il diminue la pression artérielle en détendant les vaisseaux sanguins, de sorte que votre sang y circule plus facilement.

Ce médicament ne permet pas de guérir votre maladie, mais il contribue à la maîtriser.

Quels sont les ingrédients de PRZ-NEBIVOLOL?

Ingrédient médicinal : nébivolol (sous forme de chlorhydrate de nébivolol).

Ingrédients non médicinaux : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, laque D&C rouge numéro 27 (comprimés à 10 et à 20 mg seulement), laque AD&C bleu numéro 2 AL, laque AD&C jaune numéro 6, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, et polysorbate 80.

PRZ-NEBIVOLOL se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 2,5 mg (bleu clair), 5 mg (beige), 10 mg (rose-mauve) et 20 mg (bleu clair).

N'utilisez pas PRZ-NEBIVOLOL dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au nébivolol ou à tout autre ingrédient de PRZ-NEBIVOLOL;
- si vous êtes atteint(e) d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes s'aggravent, par exemple si vous êtes davantage fatigué(e), si vous êtes essoufflé(e) plus souvent ou si vos chevilles enflent;
- si votre cœur est gravement endommagé et n'est plus en mesure de pomper assez de sang pour répondre aux besoins de votre corps;
- si les battements de votre cœur sont lents ou irréguliers;

- si votre fréquence cardiaque ou votre rythme cardiaque est anormal;
- si vous présentez un problème de conduction électrique du cœur (causant une douleur thoracique, une difficulté à respirer, des nausées, de la fatigue et des évanouissements);
- si vous avez une grave maladie du foie;
- si vous avez de graves problèmes de circulation sanguine dans les pieds et les jambes (maladie artérielle périphérique);
- si vous souffrez d'une des rares maladies héréditaires suivantes :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase propre aux populations lapones;
 - malabsorption du glucose-galactose.
- si vous êtes âgé(e) de 18 ans ou moins.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PRZ-NEBIVOLOL, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous êtes asthmatique ou si vous avez d'autres maladies pulmonaires (comme une bronchite ou de l'emphysème);
- si vous avez déjà souffert de problèmes cardiaques;
- si vous vous êtes déjà évanoui(e);
- si vous êtes atteint de diabète et prenez des médicaments pour maîtriser votre glycémie, ou si votre glycémie est faible (hypoglycémie);
- si vous êtes atteint(e) d'une maladie appelée phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale);
- si vous avez des problèmes de thyroïde;
- si vous avez une maladie des reins ou du foie;
- si vous avez des allergies ou si vous faites des réactions allergiques;
- si vous êtes enceinte ou essayez de le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- si vous devez subir une intervention chirurgicale et recevoir un anesthésique.

Autres mises en garde

Ne pas interrompre soudainement un traitement par PRZ-NEBIVOLOL, car cela peut provoquer une douleur thoracique ou une crise cardiaque. Si votre professionnel de la santé décide que vous devez arrêter de prendre PRZ-NEBIVOLOL, il pourrait diminuer votre dose de façon à ce que vous en preniez de moins en moins avant de cesser complètement.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : PRZ-NEBIVOLOL peut causer une sensation de tête légère, des étourdissements ou un évanouissement. Attendez de savoir comment vous réagissez à PRZ-NEBIVOLOL avant d'effectuer une tâche qui demande de la vigilance.

Grossesse : PRZ-NEBIVOLOL n'est généralement pas recommandé pendant la grossesse, car il peut être

nocif pour l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé déterminera si les bienfaits de la prise de PRZ-NEBIVOLOL l'emportent sur les risques potentiels pour le bébé. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par PRZ-NEBIVOLOL, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.

Allaitement : On ignore si PRZ-NEBIVOLOL peut passer dans le lait maternel et être nocif pour un bébé nourri au sein. Votre médecin et vous devez déterminer si vous prendrez PRZ-NEBIVOLOL ou si vous allaiterez. Vous ne devez pas faire les deux à la fois.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec PRZ-NEBIVOLOL :

- Les médicaments qui abaissent la pression artérielle :
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (comme le lisinopril)
 - inhibiteurs calciques (comme le vérapamil et le diltiazem)
 - clonidine
- Les médicaments pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur (comme la fluoxétine, la paroxétine et la venlafaxine)
- Les anesthésiques administrés lors d'une intervention chirurgicale (comme l'éther et le cyclopropane)
- Les médicaments pour traiter le diabète, comme l'insuline et les médicaments oraux. Vous pourriez être moins conscient des symptômes de l'hypoglycémie
- Les médicaments pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères (comme la cimétidine)
- Les diurétiques pour diminuer l'accumulation de liquide dans l'organisme (comme l'hydrochlorothiazide, le furosémide et la spironolactone)
- Le sildénafil, utilisé pour traiter la dysfonction érectile ou la pression artérielle élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons)
- Les médicaments pour traiter le VIH/SIDA
- Les médicaments utilisés pour les troubles du rythme cardiaque (comme l'amiodarone, le disopyramide, le flécaïnide, la propafénone et la digoxine)
- La dexaméthasone, utilisée pour traiter l'inflammation
- La rifampicine, un médicament contre la tuberculose
- Le fingolimod, employé pour traiter la sclérose en plaques

Comment PRZ-NEBIVOLOL s'administre-t-il?

Prenez **PRZ-NEBIVOLOL** :

- exactement comme on vous l'a prescrit;
- tous les jours;
- une fois par jour, environ à la même heure;
- avec ou sans aliment.

Dose habituelle

Dose quotidienne initiale : 5 mg une fois par jour

Dose quotidienne maximale : 20 mg une fois par jour

Votre professionnel de la santé pourrait :

- vous prescrire une dose initiale différente ou modifier votre dose au fil du temps, selon l'efficacité de PRZ-NEBIVOLOL dans votre cas;
- ajouter un autre médicament à votre traitement, comme un diurétique (médicament qui « élimine l'eau ») ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), que vous devrez prendre avec PRZ-NEBIVOLOL pour le traitement de l'hypertension.

Vous ne devez **PAS** cesser de prendre PRZ-NEBIVOLOL ou modifier votre dose sans consulter votre professionnel de la santé, car cela peut être dangereux.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de PRZ-NEBIVOLOL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous avez omis de prendre une dose, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. **Ne** doublez **PAS** la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PRZ-NEBIVOLOL?

Lorsque vous prenez PRZ-NEBIVOLOL, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires :

- Toux
- Diarrhée
- Étourdissements
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Douleur aux articulations et au dos
- Nausées
- Congestion nasale et rhume
- Fatigue
- Difficulté à dormir

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Bradycardie (battements cardiaques anormalement lents) : sensation d'étourdissement ou évanouissement		✓	
Douleur thoracique			✓
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : éruptions cutanées, enflure des lèvres, du visage ou du cou, difficulté à respirer ou à parler			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur, serrement ou pression à la poitrine, battements cardiaques rapides ou irréguliers, nausées, difficultés respiratoires, sudation			✓
Troubles de la conduction cardiaque (problèmes touchant le système électrique qui contrôle la fréquence et le rythme cardiaques) : sensation de tête légère, étourdissements, évanouissement			✓
Hypotension (faible pression artérielle) : étourdissements ou sensation de tête légère pouvant mener à l'évanouissement et qui sont susceptibles de survenir lors des changements de position (p. ex. passage de la position couchée à la position debout)		✓	
Battements cardiaques irréguliers ou palpitations cardiaques (sensation que le cœur rate des battements)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Œdème périphérique (enflure des jambes ou des mains causée par une rétention de liquide) : jambes ou mains enflées ou boursouflées qui sont lourdes, douloureuses ou raides		✓	
Troubles de la mémoire : perte de mémoire, distraction		✓	
Dyspnée (essoufflement)		✓	
Réactions cutanées : éruption cutanée	✓		
Troubles de la vision : vision double, vision floue, perte de vision, yeux secs	✓		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez à température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Conservez à l'abri de la lumière.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur PRZ-NEBIVOLOL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.pharmaris.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-913-7955.

Le présent feuillet a été rédigé par Pharmaris Canada Inc.

Dernière révision le 14 juin 2024