

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients : chaque comprimé contient 141,75 mg de lactose monohydraté (voir rubriques 4.4 et 6.1).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, rond et quadrisécable.

Le comprimé peut être divisé en quarts de taille identique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Insuffisance cardiaque chronique

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE

Hypertension

La posologie est d'un comprimé par jour (5mg), de préférence au même moment de la journée. Les comprimés peuvent être pris avec les repas.

L'effet antihypertenseur se manifeste après 1 à 2 semaines de traitement.

Parfois, l'effet optimal est obtenu seulement après 4 semaines.

Association à d'autres antihypertenseurs

Les bêta-bloquants peuvent être administrés seuls ou en association à d'autres traitements antihypertenseurs. A ce jour, une majoration de l'effet antihypertenseur n'a été observée que lors de l'association de NEBILOX avec 12,5 mg à 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Insuffisants rénaux

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée à 5 mg par jour.

Insuffisants hépatiques

L'expérience étant limitée en cas d'insuffisance hépatique ou d'altération de la fonction hépatique, l'utilisation de NEBILOX est contre-indiquée chez ces patients.

Sujets âgés

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

Enfants et adolescents

En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée.

Insuffisance cardiaque chronique

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable doit être débuté par une phase de titration jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien optimale individuelle.

Les patients doivent présenter une insuffisance cardiaque chronique stable, sans épisode aigu au cours des 6 dernières semaines. Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

Chez les patients recevant un traitement conventionnel incluant diurétiques et/ou digoxine et/ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou antagonistes de l'angiotensine II, la posologie de ces médicaments devra être stabilisée durant les 2 semaines précédant l'initiation du traitement par NEBILOX.

La phase initiale de titration doit être réalisée selon le schéma suivant à intervalles de 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance:

- 1,25 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à :
- 2,5 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à :
- 5 mg une fois par jour pendant 1 à 2 semaines. Si le traitement est bien toléré augmenter à :
- 10 mg une fois par jour.

La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour.

L'initiation du traitement et les augmentations successives de la dose devront être réalisées par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, sur une période d'au moins 2 heures afin de s'assurer que l'état clinique du patient demeure stable (en particulier au regard de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des troubles de la conduction, des signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque).

La dose maximale recommandée peut ne pas être atteinte chez tous les patients du fait de la survenue d'évènements indésirables. Si nécessaire, la dose atteinte peut être diminuée progressivement puis réinstaurée conformément au schéma posologique.

Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de manifestation d'intolérance au traitement, il est recommandé en premier lieu de diminuer la dose de nébivolol, voire d'arrêter le traitement immédiatement si nécessaire (en cas d'hypotension sévère, d'aggravation de l'insuffisance cardiaque accompagnée d'œdème pulmonaire aigu, de choc cardiogénique, de bradycardie symptomatique ou de bloc auriculo-ventriculaire).

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le nébivolol est habituellement un traitement au long cours. Le traitement par nébivolol ne doit pas être interrompu brutalement sous peine d'induire une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque. Si l'arrêt du traitement est nécessaire, la posologie doit être diminuée progressivement, en la divisant de moitié chaque semaine.

Les comprimés peuvent être pris pendant les repas.

Insuffisants rénaux

Chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire étant donné que la phase de titration pour atteindre la dose maximale tolérée est individuellement ajustée.

En l'absence de données, l'utilisation du nébivolol chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (créatininémie $\geq 250 \mu\text{mol/L}$) n'est pas recommandée.

Insuffisants hépatiques

Les données étant limitées chez l'insuffisant hépatique, l'utilisation du nébivolol chez ces patients est contre-indiquée.

Sujets âgés

Chez les sujets âgés, aucun ajustement posologique n'est nécessaire étant donné que la phase de titration pour atteindre la dose maximale tolérée est individuellement ajustée.

Enfants et adolescents

En l'absence d'étude spécifique, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique.
- Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux.

De plus, comme pour d'autres bêta-bloquants, NEBILOX est contre-indiqué dans les cas suivants :

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Anesthésie générale

- La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie pendant l'induction et l'intubation. Si le traitement par bêta-bloquant est arrêté en vue d'une intervention, il sera suspendu pour au moins 24 heures avant. Il convient d'observer une prudence particulière avec certains anesthésiques dépresseurs myocardiques. Le patient peut être protégé d'une prédominance vagale par l'administration d'atropine par voie intraveineuse.

Cardiovasculaires

- Généralement, les bêta-bloquants ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive non traitée, à moins qu'elle ne soit stabilisée.
- Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par bêta-bloquant devra être diminué progressivement c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. Si nécessaire, un traitement substitutif devra être commencé en même temps pour éviter une aggravation de l'angor.
- Les bêta-bloquants peuvent induire une bradycardie ; si la fréquence s'abaisse au dessous de 50-55 battements par minute au repos et/ou que les patients présentent des symptômes suggérant une bradycardie, la posologie devra être diminuée.
- Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence :
 - chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), une aggravation de ces troubles pouvant apparaître,
 - chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, en raison de leur effet dromotrope négatif,
 - chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal : les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises.
- L'association du nébivolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec les anti-arythmiques de classe I, et avec les anti-hypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée (pour plus d'information, se référer à la rubrique 4.5).

Métaboliques/endocriniennes

- NEBILOX n'affecte pas la glycémie chez les patients diabétiques. Cependant une surveillance devra être effectuée chez ces patients car certains symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués (tachycardie, palpitations).
- En cas d'hyperthyroïdie, les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent masquer l'apparition d'une tachycardie. Un arrêt brusque du traitement peut intensifier les symptômes.

Respiratoires

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

Autres

- L'administration de bêta-bloquants mérite d'être pesée chez les patients ayant des antécédents de psoriasis.
- Les bêta-bloquants peuvent accroître la sensibilité vis-à-vis des allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques.
- L'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par le nébivolol nécessite une surveillance régulière. Pour la posologie et le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2. Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, sauf indication formelle (pour plus d'information, se référer à la rubrique 4.2).
- En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

Interactions pharmacodynamiques

Les interactions suivantes sont communes aux bêta-bloquants :

Associations déconseillées

- + **Anti-arythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flecaïnide, disopyramide, lidocaïne, mexilétine, propafénone)**

Potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire et augmentation de l'effet inotrope négatif (voir rubrique 4.4).

- + **Antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem**

Effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration de vérapamil par voie IV chez les patients traités par bêta-bloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4).

- + **Anti-hypertenseurs d'action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthildopa, rilménidine)**

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (réduction de la fréquence et du débit cardiaque, vasodilatation) (voir rubrique 4.4). Il existe un risque accru d'« hypertension rebond » en cas d'arrêt brutal du traitement par anti-hypertenseur central, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêta-bloquant.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- + **Anti-arythmiques de classe III (amiodarone)**

Potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire.

- + **Anesthésiques volatiles halogénés**

L'administration concomitante de bêta-bloquants et d'anesthésiques peut réduire la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). En règle générale, il convient d'éviter l'arrêt brutal d'un traitement par bêta-bloquant.

Il convient d'avertir l'anesthésiste lorsque le patient est traité par NEBILOX.

- + **Insuline et antidiabétiques oraux**

Bien que le nébivolol n'affecte pas la glycémie, certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations, tachycardie) peuvent être masqués.

- + **Baclofène (antispastique), amifostine (adjuvant antinéoplasique)**

L'utilisation concomitante de baclofène ou d'amifostine et d'antihypertenseurs peut augmenter la chute de la pression artérielle. Par conséquent, la posologie de l'antihypertenseur devra être adaptée.

Associations à prendre en compte

- + **Digitaliques**

L'utilisation concomitante de digitaliques peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire. Les études cliniques conduites avec le nébivolol n'ont pas mis en évidence de manifestation clinique d'une interaction. Le nébivolol n'influe pas la cinétique de la digoxine.

+ **Antagonistes calciques du type dihydropyridine (amlodipine, félodipine, lacidipine, nifédipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine)**

L'utilisation concomitante d'antagonistes calciques peut augmenter le risque d'hypotension, et l'augmentation du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ne peut être exclue.

+ **Antipsychotiques, antidépresseurs (tricycliques, barbituriques et phénothiazines)**

L'utilisation concomitante d'antipsychotiques ou d'antidépresseurs peut augmenter l'effet hypotenseur des bêta-bloquants (effet additif).

+ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Il n'y a pas d'interaction avec l'effet anti-hypertenseur du nébivolol.

+ **Agents sympathomimétiques**

L'utilisation concomitante d'agents sympathomimétiques peut neutraliser l'effet des antagonistes bêta-adrénergiques. Les agents bêta-adrénergiques peuvent contribuer à la potentialisation de l'activité alpha-adrénergique des agents sympathomimétiques par des effets alpha et bêta-adrénergiques (risques d'hypertension, de bradycardie sévère et de bloc cardiaque).

Interactions pharmacocinétiques

Le métabolisme du nébivolol impliquant l'isoenzyme CYP2D6, l'administration concomitante d'inhibiteurs de cette isoenzyme telles la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine peut augmenter les taux plasmatiques de nébivolol, augmenter le risque de bradycardie excessive et d'événements indésirables.

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

L'association du nébivolol à la nicardipine augmente légèrement les taux plasmatiques des deux produits sans changer les effets cliniques. L'administration concomitante d'alcool, de furosémide ou d'hydrochlorothiazide n'influence pas la pharmacocinétique du nébivolol.

Le nébivolol ne modifie pas la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Le nébivolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus / nouveau-né. D'une manière générale, les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie, bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêtabloquants est nécessaire, il faut préférer un bêtabloquant bêta-1 sélectif. Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si un traitement par le nébivolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut envisager de mettre en route un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie surviennent généralement au cours des 3 premiers jours de la vie.

Allaitement

Les études menées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. Toutefois, l'excrétion du nébivolol dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. La plupart de bêta-bloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites actifs, passent dans le lait maternel encore que l'importance soit variable. Aussi, l'allaitement n'est pas recommandé en cas de traitement par nébivolol.

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

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Les études pharmacodynamiques ont montré que NEBILOX n'affecte pas la fonction psychomotrice. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, les patients devront prendre en compte l'apparition éventuelle d'étourdissements et de fatigue.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés respectivement dans l'hypertension artérielle et dans l'insuffisance cardiaque chronique, compte-tenu des différences entre les pathologies.

Hypertension

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

Classification par systèmes-organes	Fréquent (1/100 à 1/10)	Peu fréquent (1/1000 à 1/100)	Très rare (≤ 1/10000)	Non connu
Affections du système immunitaire				Œdème angioneurotique, hypersensibilité
Affections psychiatriques		Cauchemars, Dépression		
Affections du Système nerveux	Céphalées, étourdissements, paresthésie		syncope	
Affections oculaires		Altération de la vision		
Affections cardiaques		Bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo- ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire		
Affections vasculaires		Hypotension, (augmentation d'une claudication intermittente)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.	Dyspnée	Bronchospasme		
Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées, diarrhée	Dyspepsie, flatulence, vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, érythémateux rash	Aggravation d'un psoriasis.	
Affections des organes de reproduction et du sein		Impuissance		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, œdème			

Les effets indésirables suivants ont été également observés avec certains bêta-bloquants : hallucinations, psychoses, confusion, refroidissement et cyanose des extrémités, syndrome de Raynaud, sécheresse oculaire, syndrome oculo-muco-cutané de type practolol.

Insuffisance cardiaque chronique

Les données de tolérance chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sont issues d'une étude clinique, contrôlée versus placebo ayant inclus 1067 patients dans le groupe nébivolol et 1061 patients dans le groupe placebo. Dans cette étude, 449 patients (42,1%) du groupe nébivolol et 334 patients (31,5%) du groupe placebo ont rapporté des effets indésirables dont la relation avec le traitement était au moins possible. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients sous nébivolol étaient la bradycardie et des étourdissements, survenant chacun chez 11% des patients. Chez les patients sous placebo, la fréquence de ces effets était de 2% et 7%, respectivement.

Les événements indésirables (ayant une relation avec le traitement au moins possible) considérés comme particulièrement pertinents dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique ont été rapportés avec les fréquences suivantes :

- Une aggravation de l'insuffisance cardiaque est survenue chez 5,8% des patients sous nébivolol et chez 5,2% des patients sous placebo.
- Une hypotension orthostatique a été rapportée chez 2,1% des patients sous nébivolol et chez 1,0% des patients sous placebo.
- Une intolérance au traitement est survenue chez 1,6% des patients sous nébivolol et chez 0,8% des patients sous placebo.
- Un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré est survenu chez 1,4% des patients sous nébivolol et 0,9% des patients sous placebo.
- Des œdèmes des membres inférieurs ont été rapportés chez 1,0% des patients sous nébivolol et 0,2% des patients sous placebo.

4.9. Surdosage

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

Symptômes

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

Traitement

En cas de surdosage ou en cas d'hypersensibilité, le patient doit être placé sous surveillance stricte en unité de soins intensifs.

La glycémie sera mesurée. L'absorption de tout résidu de médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal peut être évitée par lavage gastrique, administration de charbon actif et d'un laxatif.

La respiration artificielle peut être nécessaire. La bradycardie et les réactions vagales importantes peuvent être traitées par l'administration d'atropine ou de méthylatropine. Hypotension et choc peuvent être traités par l'administration de plasma ou de substituts du plasma et si nécessaire par des catécholamines.

L'effet bêta-bloquant peut être neutralisé par des injections intraveineuses lentes de chlorhydrate d'isoprénaline en démarrant avec une posologie approximative de 5 µg/minute, ou de dobutamine en démarrant avec une posologie de 2,5 µg/minute jusqu'à ce que l'effet souhaité soit obtenu.

Dans les cas réfractaires, l'isoprénaline peut être associée à la dopamine. Si cette association ne produit pas l'effet souhaité, une administration intraveineuse de glucagon pourra être envisagée à raison de 50-100 µg/kg.

Si nécessaire, l'injection pourra être répétée dans l'heure et être suivie - si nécessaire - par une perfusion intraveineuse de glucagon à raison de 70 µg/kg/h. Dans les cas extrêmes de résistance de la bradycardie au traitement, un pacemaker pourra être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : BETA-BLOQUANT, SELECTIF, Code ATC : C07AB12

Le nébivolol est un racémique de deux énantiomères, SRRR-nébivolol (ou d-nébivolol) et RSSS-nébivolol (ou l-nébivolol).

Il combine 2 activités pharmacologiques :

- C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs bêta 1 : cette activité est attribuée au SRRR-énantiomère (énantiomère d).
- Il possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.

En dose unique ou répétée, le nébivolol réduit la fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos et durant l'effort, tant chez les sujets normotendus que chez les patients hypertendus. L'effet anti-hypertenseur est maintenu au cours des traitements chroniques.

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

Au cours d'un traitement aigu ou chronique par nébivolol chez les patients hypertendus, les résistances vasculaires systémiques sont diminuées. Malgré la diminution de la fréquence cardiaque, la réduction du débit cardiaque au repos et à l'effort peut être limitée du fait de l'augmentation du volume d'éjection systolique. La pertinence clinique de ces différences hémodynamiques, comparativement aux autres antagonistes des récepteurs bêta 1, n'a pas été complètement établie.

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

Dans une étude de morbi-mortalité, contrôlée versus placebo, réalisée chez 2128 patients âgés ≥ 70 ans (âge médian 75,2 ans) atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable, avec ou sans altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG moyenne : $36 \pm 12,3\%$, avec la répartition suivante : FEVG inférieure à 35% chez 56% des patients, FEVG comprise entre 35% et 45% chez 25% des patients et FEVG supérieure à 45% chez 19% des patients) suivis pendant une durée moyenne de 20 mois, le nébivolol, en addition au traitement conventionnel, a augmenté de façon significative le délai de survenue de décès ou d'hospitalisations pour causes cardiovasculaires (critère principal d'efficacité) avec une réduction relative du risque de 14% (réduction absolue : 4,2%). Cette réduction du risque s'est manifestée 6 mois après l'initiation du traitement et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (durée médiane : 18 mois). L'efficacité du nébivolol était indépendante de l'âge, du sexe, ou de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de la population de l'étude. Le bénéfice sur la mortalité toutes causes confondues n'a pas atteint le seuil de significativité, comparativement au placebo (réduction absolue : 2,3%). Une diminution des morts subites a été observée chez les patients traités par nébivolol (4,1% versus 6,6%, réduction relative de 38%).

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

Les données expérimentales obtenues in vitro et in vivo chez l'animal ont montré qu'aux doses pharmacologiques, le nébivolol n'a pas d'effet stabilisant de membrane.

Chez les volontaires sains, le nébivolol n'a pas d'effet significatif sur la capacité d'effort maximale ni sur la durée de résistance à l'effort.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

Le métabolisme du nébivolol par hydroxylation aromatique est soumis au polymorphisme génétique oxydatif d'expression de l'isoenzyme CYP2D6.

Par voie orale, la biodisponibilité du nébivolol est d'environ 12% chez les métaboliseurs rapides et est pratiquement complète chez les métaboliseurs lents. A l'état d'équilibre et à dose égale, le pic des concentrations plasmatiques du nébivolol inchangé est environ 23 fois plus élevé chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides.

Lorsque l'ensemble, produit inchangé et métabolites actifs, est pris en compte, les niveaux des concentrations au pic plasmatique ne diffèrent entre les 2 phénotypes que d'un facteur 1,3 à 1,4.

Du fait des variations inter-individuelles dans la vitesse de métabolisme, une adaptation posologique doit toujours être réalisée. Des doses plus faibles peuvent donc être nécessaires chez les métaboliseurs lents.

Une importante formation de métabolites hydroxylés lors du premier passage chez la plupart des métaboliseurs, compense les différences en médicament sous forme inchangée entre les deux phénotypes.

Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des énantiomères du nébivolol sont en moyenne de 10 heures. Chez les métaboliseurs lents elles sont 3 à 5 fois plus longues. Chez les métaboliseurs rapides, les taux plasmatiques d'énantiomère RSSS sont légèrement plus élevés que ceux de l'énantiomère SRRR.

Chez les métaboliseurs lents cette différence est plus importante.

Chez les métaboliseurs rapides, les demi-vies d'élimination des métabolites hydroxylés des deux énantiomères sont en moyenne de 24 heures et sont environ deux fois plus longues chez les métaboliseurs lents.

Chez la plupart des sujets (métaboliseurs rapides) les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 heures pour le nébivolol et en quelques jours pour les métabolites hydroxylés. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose entre 1 et 30 mg. La pharmacocinétique du nébivolol n'est pas modifiée par l'âge.

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

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

Après une semaine d'administration, 38 % de la dose est excrétée dans les urines et 48 % dans les fèces. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est inférieure à 0,5 % de la dose.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques, basées sur les études conventionnelles de génotoxicité et de potentiel carcinogénétique, n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Polysorbate 80, hypromellose, lactose monohydraté, amidon de maïs, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100 et 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA
1 AVENUE DE LA GARE
1611 LUXEMBOURG
LUXEMBOURG

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

- 361 874-6 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 374 207-3 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 374 209-6 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 361 875-2 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable

Nébivolol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un comprimé contient 5 mg de nébivolol (sous forme de chlorhydrate de nébivolol)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, voir la notice pour plus d'information

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 et de 100 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA
1 AVENUE DE LA GARE
1611 LUXEMBOURG
LUXEMBOURG

Exploitant

LABORATOIRES NEGMA
10, RUE PAUL DAUTIER
78140 VELIZY-VILLACOUBLAY

Fabricant

Sans objet

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable

Nébivolol

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA

Exploitant

LABORATOIRES NEGMA

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable

Nébivolol

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable ?
3. Comment prendre NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

NEBILOX 5 mg contient du nébivolol, un médicament du système cardiovasculaire appartenant à la classe des bêta-bloquants sélectifs (qui ont une action sélective sur le système cardiovasculaire). Il empêche l'augmentation de la fréquence cardiaque et contrôle la force de pompage du cœur. Il exerce également une action de dilatation au niveau des vaisseaux sanguins, contribuant également à abaisser la pression artérielle.

Indications thérapeutiques

Ce médicament est préconisé dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle (ou pression artérielle élevée).

NEBILOX 5 mg est également utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique légère et modérée chez des patients âgés de 70 ans ou plus, en association à d'autres traitements.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au nébivolol ou à l'un des constituants de ce comprimé
- Si vous souffrez d'un des troubles suivants :
 - Pression artérielle basse
 - Troubles sévères de la circulation sanguine dans les bras ou dans les jambes

- Rythme cardiaque très lent (inférieur à 60 battements par minute)
- Certains troubles sévères du rythme cardiaque (tels que blocs auriculo-ventriculaires des 2nd et 3^{ème} degrés, troubles de la conduction cardiaque)
- Insuffisance cardiaque survenue récemment ou s'étant récemment aggravée, ou si vous avez un traitement pour le cœur (traitement par voie intraveineuse du choc circulatoire dû à une insuffisance cardiaque aiguë)
- Asthme ou respiration sifflante (actuels ou passés)
- Phéochromocytome non traité, une tumeur localisée sur la partie supérieure des reins (dans les glandes surrénales)
- Trouble de la fonction hépatique
- Trouble métabolique (acidose métabolique), tel qu'une acido-cétose diabétique.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable :

Informez votre médecin des maladies que vous avez ou avez eues, en particulier :

- Fréquence cardiaque anormalement faible
- Douleur dans la poitrine due à une crampe subite au niveau du cœur appelée angor de Prinzmetal
- Insuffisance cardiaque chronique non traitée
- Bloc cardiaque du 1er degré (léger trouble de la conduction cardiaque qui affecte le rythme cardiaque)
- Mauvaise circulation dans les bras ou dans les jambes, par exemple maladie ou syndrome de Raynaud, douleurs de type crampes à la marche
- Problèmes respiratoires chroniques
- Diabète : ce médicament n'a pas d'effet sur la glycémie, toutefois certains signes d'alerte de l'hypoglycémie peuvent être masqués (tels que palpitations, fréquence cardiaque élevée)
- Hyperactivité de la glande thyroïdienne : ce médicament peut masquer les signes d'une accélération du rythme cardiaque due à cette hyperactivité
- Allergie : ce médicament peut intensifier votre réaction aux pollens ou vis-à-vis des substances auxquelles vous êtes allergique
- Psoriasis (maladie de la peau - plaques roses squameuses) actuel ou passé
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale, toujours prévenir l'anesthésiste que vous prenez du NEBILOX 5 mg avant l'anesthésie.

Si vous avez de graves troubles de la fonction rénale, ne prenez pas NEBILOX 5 mg et parlez-en à votre médecin.

Au début du traitement de votre insuffisance cardiaque chronique, vous serez régulièrement surveillé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir section 3).

Ce traitement ne doit pas être arrêté brutalement, sauf si votre médecin vous l'a clairement indiqué après vous avoir consulté (voir la section 3).

Enfants et adolescents

En l'absence de données sur l'utilisation de ce médicament, NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Certains médicaments ne peuvent pas être utilisés en même temps, et certains médicaments nécessitent une adaptation spécifique (de la dose par exemple).

Prévenez toujours votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants, en plus de NEBILOX 5 mg :

- Médicaments pour contrôler la pression artérielle ou médicaments pour des problèmes cardiaques (tels que amiodarone, amlodipine, cibenzoline, clonidine, digoxine, diltiazem, disopyramide, felodipine, flecainide, guanfacine, hydroquinidine, lacidipine, lidocaïne, methyldopa, méxiletine, moxonidine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nitrendipine, propafénone, quinidine, rilménidine, vérapamil).
- Sédatifs et traitements de la psychose (une maladie mentale), par exemple barbituriques (également utilisés pour l'épilepsie), phénothiazine (également utilisée pour les vomissements et les nausées) et thioridazine.
- Médicaments pour la dépression, par exemple : amitriptyline, paroxétine, fluoxétine.
- Médicaments utilisés pour l'anesthésie pendant une opération.

- Médicaments pour l'asthme, le nez bouché ou certains troubles de l'œil tels que glaucome (augmentation de la pression dans l'œil) ou dilatation (élargissement) de la pupille.
- Baclofène (médicament antispastique), amifostine (un médicament protecteur utilisé dans le traitement du cancer).

Ces médicaments tout comme le nébivolol peuvent avoir un effet sur la pression artérielle et/ou sur la fonction cardiaque.

Médicaments pour traiter un excès d'acidité dans l'estomac ou les ulcères (médicament antiacide), par exemple la cimétidine ; NEBILOX 5 mg doit être pris pendant les repas et l'antiacide entre les repas.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

NEBILOX 5 mg peut être pris avec de la nourriture ou l'estomac vide, mais il est préférable de prendre le comprimé avec de l'eau.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

NEBILOX 5 mg ne doit pas être pris pendant la grossesse, sauf si nécessaire.

Il est déconseillé de prendre NEBILOX 5 mg pendant l'allaitement.

Sportifs

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut entraîner des vertiges ou de la fatigue. Si cela se produit, vous **ne devez pas** conduire ni utiliser des machines.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de NEBILOX 5 mg, comprimé quadriséable

Ce médicament contient du **lactose**. Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance aux sucres, **veuillez le contacter avant** de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE NEBILOX 5 mg, comprimé quadriséable ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

NEBILOX 5 mg peut être pris avant, pendant ou après les repas, mais peut également être pris indépendamment des repas. Il est préférable de prendre le comprimé avec de l'eau.

Traitement de la pression artérielle élevée (hypertension)

La dose habituelle est de 1 comprimé par jour. La dose doit être prise de préférence toujours au même moment de la journée.

Chez les sujets âgés et les patients ayant un trouble de la fonction rénale, la dose initiale est de ½ (un demi) comprimé par jour.

L'effet thérapeutique sur la pression artérielle se manifeste après 1 à 2 semaines de traitement. Parfois, l'effet optimal est atteint seulement après 4 semaines de traitement.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

L'initiation et le suivi de votre traitement seront effectués par un médecin expérimenté

Votre médecin commencera votre traitement par ¼ (un quart) de comprimé par jour. Après 1 à 2 semaines de traitement, cette dose pourra être augmentée à ½ (un demi) comprimé par jour, puis à 1 comprimé par jour et enfin à 2 comprimés par jour. Votre médecin vous prescrira la dose qui vous convient à chaque étape et vous devrez scrupuleusement respecter ses instructions

La dose maximale recommandée est de 2 comprimés (10 mg).

Vous serez sous surveillance pendant 2 heures lors de l'initiation du traitement et à chaque fois que la dose sera augmentée. Cette surveillance doit être faite par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

Si nécessaire, la dose pourra être diminuée.

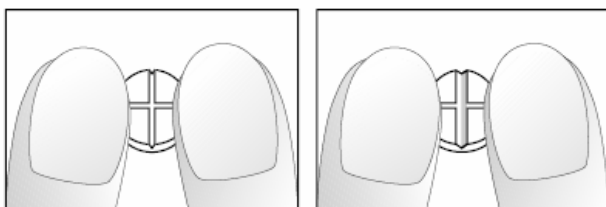
Vous ne devez **pas arrêter brutalement votre traitement** au risque d'aggraver votre insuffisance cardiaque

Les patients atteints de troubles sévères de la fonction rénale ne doivent pas prendre ce médicament

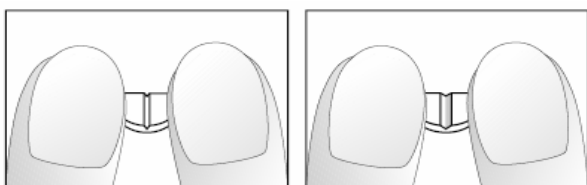
Prenez votre médicament chaque jour, de préférence toujours au même moment de la journée

Si votre médecin vous a prescrit ¼ (un quart) de comprimé ou ½ (un demi) comprimé par jour, NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable doit être cassé comme indiqué ci-après :

- Placer le comprimé, la face présentant les barres de sécabilité vers le haut, sur une surface propre, rigide et plane (par exemple une table ou un plan de travail)
- Placer vos index le long d'une des barres de sécabilité puis exercer une pression vers le bas pour casser le comprimé (voir schémas 1 et 2)
- Pour obtenir ¼ (un quart) de comprimé, recommencez l'opération à partir d'½ (un demi) comprimé (voir schémas 3 et 4)



Schémas 1 et 2 : Modalités d'obtention de ½ (demi) comprimés



Schémas 3 et 4 : Modalités d'obtention de ¼ (quarts) de comprimés

Votre médecin peut décider d'associer d'autres médicaments à NEBILOX 5 mg pour vous traiter

Ne pas utiliser ce médicament chez les enfants et les adolescents.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable que vous n'auriez dû :

Si par mégarde vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, prévenez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Les symptômes et signes habituels d'une prise excessive de NEBILOX 5 mg sont des battements cardiaques très lents (bradycardie), une pression artérielle basse et éventuellement évanouissements (hypotension), une difficulté à respirer comme dans l'asthme (bronchospasme), et une insuffisance cardiaque aiguë.

Vous pouvez prendre du charbon activé (disponible en pharmacie) en attendant l'arrivée du médecin.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable :

Si vous vous rendez rapidement compte après l'horaire habituel de la prise que vous avez oublié de prendre votre dose de NEBILOX 5 mg, prenez votre dose du jour comme d'habitude.

Si vous vous en rendez compte plus tardivement (par exemple, après plusieurs heures) et que le moment de la prise suivante est proche, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée de prendre et attendez pour prendre **la dose normale** suivante prévue, à l'horaire habituel. Ne prenez pas de dose double. Les oublis répétés doivent être évités.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable :

Consultez toujours votre médecin avant d'arrêter le traitement par NEBILOX 5 mg, que vous le preniez pour une pression artérielle élevée ou pour une insuffisance cardiaque chronique.

N'arrêtez pas brutalement le traitement par NEBILOX 5 mg, cela peut entraîner une aggravation transitoire de votre insuffisance cardiaque.

Si le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par NEBILOX 5 mg doit être arrêté, la dose quotidienne doit être diminuée progressivement, en la réduisant de moitié par intervalles d'une semaine.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Quand NEBILOX 5 mg est **utilisé pour le traitement d'une pression artérielle élevée**, les effets indésirables éventuels sont :

Effets indésirables fréquents (chez plus de 1 personne sur 100 patients traités et moins de 1 personne sur 10 patients traités) :

- Maux de tête
- Etourdissements
- Fatigue
- Démangeaisons inhabituelles ou sensation de picotements
- Diarrhée
- Constipation
- Nausées
- Essoufflements
- Gonflement des mains ou des pieds

Effets indésirables peu fréquents (chez plus de 1 personne sur 1000 patients traités et moins de 1 personne sur 100 patients traités) :

- Rythme cardiaque lent ou toute autre affection du cœur
- Pression artérielle basse
- Douleurs de type crampes à la marche
- Troubles de la vue
- Impuissance
- Dépression
- Digestion difficile (dyspepsie), gaz intestinaux, vomissements
- Eruption cutanée, démangeaisons

- Difficulté à respirer comme dans l'asthme, due aux contractions soudaines des muscles des voies respiratoires (bronchospasme)
- Cauchemars

Effets indésirables très rares (chez moins de 1 personne sur 10000 patients traités) :

- Evanouissements
- Aggravation d'un psoriasis (maladie de la peau - plaques roses squameuses)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés uniquement dans des cas isolés au cours du traitement par NEBILOX 5 mg :

- Réactions allergiques apparaissant sur tout le corps, avec éruption cutanée généralisée (réactions d'hypersensibilité)
- Gonflement soudain, particulièrement autour des lèvres, des yeux ou de la langue avec possibilité de difficultés respiratoires soudaines (angio-œdème).

Au cours d'une étude clinique **dans l'insuffisance cardiaque chronique, les effets indésirables étaient :**

- Effets indésirables très fréquents (chez plus de 1 personne sur 10 patients traités) :
- Ralentissement du rythme cardiaque
- Etourdissements

Effets indésirables fréquents (chez plus de 1 personne sur 100 patients traités et moins de 1 personne sur 10 patients traités) :

- Aggravation de l'insuffisance cardiaque
- Pression artérielle basse (telle que chute de la pression artérielle lors du passage à la position debout)
- Intolérance au médicament
- Léger trouble de la conduction cardiaque qui affecte le rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré)
- Gonflement des membres inférieurs (tels que chevilles gonflées).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser NEBILOX 5 mg, comprimé après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable ?

La substance active est :

Nébivolol dosé à 5 mg (sous forme de chlorhydrate de nébivolol) : 2.5 mg de d-nébivolol et 2.5 mg de l-nébivolol.

Les autres composants sont :

Lactose monohydraté, polysorbate 80 (E433), hypromellose (E464), amidon de maïs, croscarmellose sodique (E468), cellulose microcristalline (E460), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E572).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable et contenu de l'emballage extérieur ?

NEBILOX 5 mg se présente sous la forme de comprimé blanc, rond, quadrisécable en boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100 et 500 comprimés. Les comprimés sont conditionnés en plaquettes thermoformées (PVC/aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

LABORATOIRES MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A

1, AVENUE DE LA GARE
1611 LUXEMBOURG
LUXEMBOURG

Exploitant

LABORATOIRES NEGMA

10, RUE PAUL DAUTIER
78140 VELIZY-VILLACOUBLAY

Fabricant

BERLIN-CHEMIE AG, SITE ADLERSHOF

GLIENICKER WEG 125
12489 BERLIN
ALLEMAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.