Nobiretic

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nobiretic 5 mg / 12,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Nobiretic 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), et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire: chaque comprimé contient 129,25 mg de lactose (voir rubrique 4.4).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Nobiretic 5 mg / 12,5 mg: Comprimé pelliculé, presque rose, rond, légèrement biconvexe, marqué d'un "5/12.5" sur l'une des faces et présentant une barre de cassure sur l'autre face.
La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
Nobiretic 5 mg/12,5 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée de manière adéquate par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Adultes
Nobiretic 5 mg/12,5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée de manière adéquate par la prise concomitante de 5 mg de nébivolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
La posologie est d'un comprimé (5 mg/12,5 mg) par jour, de préférence au même moment de la journée.

Insuffisants rénaux
Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, Nobiretic ne devrait pas être utilisé (voir également 4.3 et 4.4).

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

Personnes âgées
L'expérience étant limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, la prudence s'impose et ces patients doivent être étroitement surveillés.

Population pédiatrique
L'efficacité et la sécurité du Nobiretic chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, son utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Mode d'administration
Voie orale.
Les comprimés peuvent être pris avec les repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfamidés (l'hydrochlorothiazide étant un médicament dérivé des sulfamidés).
- Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique.
- Anurie, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux.
- Maladie du sinus incluant bloc sino-auriculaire.
- Blocs auriculo-ventriculaires des 2nd et 3ème degrés (sans pacemaker).
- Bradycardie (fréquence cardiaque < 60 battements par minute avant le début du traitement).
- Hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg).
- Troubles circulatoires périphériques dans leurs formes graves.
- Antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique.
- Phéochromocytome non traité.
- Acidose métabolique.
- Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde liées à chacun des composants listées ci-dessous s'appliquent également à l'association fixe Nobiretic. Voir également rubrique 4.8.

Nébivolol

Les mises en gardes 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 au moins 24 heures à l'avance. Il convient d'observer une prudence particulière avec certains anesthésiques dépresseurs myocardiques. Le patient peut être protégé de réactions vagales par l'administration d'atropine par voie intraveineuse.

- *Cardiovasculaires:* Généralement, les 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 en 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, en raison de la vasoconstriction des coronaires due à la potentialisation de l'effet alpha-bloquant: 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 antiarythmiques de classe I et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée, pour plus d'information, se référer à la rubrique 4.5.

- *Métaboliques/endocriniennes:* Le nébivolol n'affecte pas la glycémie chez les patients diabétiques. Cependant une surveillance devra être effectuée chez ces patients car certains symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués (tachycardie, palpitations). Les bêta-bloquants pourraient augmenter ultérieurement le risque d'une hypoglycémie grave, quand ils sont utilisés en concomitance avec les sulfonylurées. Les patients diabétiques doivent être informés qu'ils doivent suivre attentivement leurs taux de glucose dans le sang. (voir rubrique 4.5).

En cas d'hyperthyroïdie, les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent masquer 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 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.

Hydrochlorothiazide

- *Insuffisance rénale:* Le bénéfice d'un traitement par un diurétique thiazidique ne peut être obtenu que si la fonction rénale est normale. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter l'azotémie. Chez les patients insuffisants rénaux, cette substance active peut avoir des effets cumulatifs. Si une insuffisance rénale progressive s'installe, dont le marqueur est l'augmentation de l'azote non protéique, il est nécessaire de réévaluer avec attention le traitement et de considérer l'arrêt du diurétique.

- *Effets métaboliques et endocriniens:* Le traitement par thiazides peut altérer la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux peut être nécessaire (voir rubrique 4.5). Un traitement par thiazides peut révéler un diabète sucré latent.

Un traitement par diurétique thiazidique peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Chez certains patients, le traitement par thiazides peut entraîner une hyperuricémie et/ou une crise de goutte.

- *Déséquilibre hydro-électrolytique:* Comme pour tout patient traité par diurétiques, un bilan électrolytique doit être effectué à intervalles réguliers. Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (notamment une hypokaliémie, une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres hydro-électrolytiques sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une faiblesse, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements.

Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités de manière concomitante par corticostéroïdes ou l'ACTH (voir rubrique 4.5). Les patients ayant un syndrome du QT long, congénital ou iatrogénique, ont un risque élevé en cas d'hypokaliémie. L'hypokaliémie augmente la cardiotoxicité des glucosides digitaliques et le risque d'arythmies cardiaques. Chez les patients à risque d'hypokaliémie une surveillance de la kaliémie devra être effectuée plus régulièrement, dès la première semaine de traitement.
Une hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients présentant des oedèmes en période de chaleur. La déficience en chlorure est en général légère et ne nécessite habituellement aucun traitement.
Les thiazides peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalie connue du métabolisme du calcium. L'apparition d'une hypercalcémie peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement thiazides devra être interrompu avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne.
Les thiazides peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie.

- *Lupus érythémateux:* Une exacerbation ou une activation de lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors du traitement par thiazides.

- *Test antidopage:* Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

- *Autre précaution:* Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

Dans de rares cas, des réactions de photosensibilisation ont été rapportées lors du traitement par diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). En cas

de survenue de telles réactions, le traitement doit être interrompu. Si la reprise du traitement s'avère nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées du soleil ou de la lumière UVA artificielle.

- *Iode lié aux protéines:* Les dérivés thiazidiques peuvent diminuer les taux sériques d'iode lié aux protéines, sans signe de trouble de la fonction thyroïdienne.

- *Cancer de la peau non mélanome :* Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM. Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

- *Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu par fermeture secondaire de l' angle:*

Les sulfamidés ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé.
Les symptômes incluent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, se produisant typiquement quelques heures ou semaines après le début du traitement. Le glaucome à angle fermé non traité peut entraîner une perte permanente de la vision. Le traitement primaire consiste à arrêter la prise du médicament le plus rapidement possible. Il peut être nécessaire d'envisager des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides si la pression intraoculaire demeure incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé sont des antécédents d'allergie aux sulfamidés ou à la pénicilline.

- *Toxicité respiratoire aiguë*

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, le traitement avec Nobiretic doit être interrompu et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA suite à la prise d'hydrochlorothiazide.

Association Nébivolol/Hydrochlorothiazide

En plus des mises en garde liées à chacun des composants, la précaution suivante s'applique spécifiquement au Nobiretic :

- *Intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp, malabsorption du glucose-galactose:* Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

- Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c.-à.-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacodynamiques:

Nébivolol
Les interactions suivantes sont communes aux bêta-bloquants :

- Associations déconseillées
Antiarythmiques de classe I (quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, flécaïnide, 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 grave et un bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4).

Antihypertenseurs d'action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyldopa, rilménidine): l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque par 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, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêta-bloquant.

- Associations nécessitant des précautions d'emploi
Antiarythmiques 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 Nobiretic.

Insuline et antidiabétiques oraux : Bien que le nébivolol n'affecte pas la glycémie, certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations, tachycardie) peuvent être masqués en cas d'administration concomitante d'insuline ou d'antidiabétiques oraux. L'utilisation concomitante de bêta-bloquants avec des sulfonylurées pourrait augmenter le risque d'une hypoglycémie grave. (voir rubrique 4.4).

Baclofen (médicament antispastique), amifostine (adjuvant cytoprotecteur utilisé lors de chimiothérapie anti-cancéreuse): leur usage en même temps que des antihypertenseurs va probablement faire augementer la chute de la pression artérielle, c'est pourquoi la dose des antihypertenseurs doit être adaptée en conséquence.

- Associations à prendre en compte
Glycosides 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 antihypertenseur 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 (risque d'hypertension, de bradycardie grave et de bloc cardiaque).

Hydrochlorothiazide
Interactions potentielles liées à l'hydrochlorothiazide

- Associations déconseillées
Lithium: La clairance rénale du lithium étant réduite par les thiazides, le risque de toxicité d'un traitement concomitant au lithium pourrait être majoré. Par conséquent, l'association de Nobiretic et de lithium est déconseillée. Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Médicaments modifiant la kaliémie: La déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4) peut être potentialisée par l'administration concomitante d'autres médicaments qui induisent une perte potassique et une hypokaliémie (tels que les diurétiques hypokalémiants, les laxatifs, les corticostéroïdes, l'ACTH, l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G sodique ou les dérivés de l'acide salicylique). De telles associations sont donc déconseillées.

- Associations nécessitant des précautions d'emploi
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): Les AINS (c'est-à-dire l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour), les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques.

Sels de calcium: En réduisant l'excrétion du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie du calcium en fonction des résultats.

Glycosides digitaliques: L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les thiazides favorise l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie: Une surveillance régulière de la kaliémie et de l'ECG est recommandée en cas d'association de Nobiretic à des médicaments affectés par les déséquilibres de la kaliémie (tels que digitaliques et anti-arythmiques) et les médicaments suivants (incluant certains antiarythmiques) pouvant induire des torsades de pointes (tachycardies ventriculaires), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant à la survenue de torsades de pointes (tachycardies ventriculaires) :

- antiarythmiques de classe Ia (par exemple: quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (par exemple: amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
- certains antipsychotiques (par exemple: thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol),
- autres médicaments (par exemple: bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).

Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple tubocurarine): L'effet des myorelaxants non-dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

Antidiabétiques (hypoglycémiants oraux et insuline): Un traitement par thiazide peut modifier la tolérance au glucose. Un ajustement posologique du traitement antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

Metformine: La metformine doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'acidose lactique pouvant être induite par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Bêta-bloquants et diazoxide: L'effet hyperglycémiant des bêta-bloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazides.

Amines vasopressives (par exemple noradrénaline): L'effet des amines vasopressives peut être diminué.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécid, sulfinpyrazone et allopurinol): L'hydrochlorothiazide pouvant augmenter les taux sériques d'acide urique, une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut être nécessaire. Une augmentation des doses de probénécid ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration concomitante d'un thiazide peut accroître l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Amantadine: Les thiazides peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'amantadine.

Salicylés: L'hydrochlorothiazide peut augmenter l'effet toxique des salicylés sur le système nerveux central lorsque ceux-ci sont utilisés à forte dose.

Ciclosporine: Un traitement associant la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte.

Produits de contraste iodés: En cas de déshydratation liée à la prise d'un diurétique, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aigue, particulièrement lorsque ces produits de contraste iodés sont utilisés à fortes doses. Les patients devront être réhydratés avant l'administration de ces produits.

Interactions potentielles liées aussi bien au nébivolol qu'à l'hydrochlorothiazide

- Associations à prendre en compte
Autres agents antihypertenseurs: il peut y avoir un effet antihypertenseur additif ou une potentialisation lors de l'utilisation concomitante avec d'autres antihypertenseurs.

Antipsychotiques, antidépresseurs tricycliques, barbituriques, narcotiques et alcool : Majoration possible de l'effet hypotenseur et/ou de l'hypotension orthostatique lors de l'utilisation concomitante avec Nobiretic.

Interactions pharmacocinétiques :

Nébivolol
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, associée à une augmentation du risque de bradycardie excessive et d'évènements 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'un anti-acide est possible sous réserve que Nobiretic 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.

Hydrochlorothiazide

L'absorption de l'hydrochlorothiazide peut être diminuée en présence de résines échangeuses d'anions (telles que les *résines de cholestyramine et de colestipol*).

Agents cytotoxiques: Lors de l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'agents cytotoxiques (tels que *le cyclophosphamide, le fluorouracile ou le méthotrexate*) une augmentation de la toxicité médullaire doit être attendue (avec en particulier une granulocytopénie).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'y a pas de données pertinentes sur l'utilisation du Nobiretic chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal avec chacun des composants ne permettent de déterminer les effets de l'association du nébivolol et de l'hydrochlorothiazide sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Nébivolol
Par manque de données, les éventuels effets nocifs du nébivolol lors de son utilisation chez la femme enceinte ne peuvent être établis. Toutefois, 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 bêta-bloquants 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 bêta-bloquants est nécessaire, les bêta-bloquants β_1-sélectifs doivent être préférés.
Le nébivolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire. Si un traitement par nébivolol est considéré comme nécessaire, il convient de surveiller le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance du fœtus. En cas d'effets néfastes sur la grossesse ou le fœtus, il convient d'envisager un autre traitement. Le nouveau-né doit être suivi de près. Il faut en général s'attendre à observer des symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie dans les trois premiers jours.

Hydrochlorothiazide
L'expérience est limitée en matière d'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier durant le premier trimestre. Les études chez l'animal sont insuffisantes.
L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation durant le deuxième et le troisième trimestre peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et peut provoquer des effets chez le fœtus et le nouveau-né, comme de l'ictère, des troubles de la balance électrolytique et de la thrombocytopénie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour des œdèmes gestationnels, de l'hypertension gestationnelle ou de la prééclampsie en raison du risque de diminution du volume du plasma et d'hypoperfusion placentaire, sans un effet bénéfique sur le cours de la maladie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'hypertension essentielle chez des femmes enceintes excepté dans de rares situations où l'on ne peut avoir recours à aucun autre traitement.

Allaitement
On ignore si le nébivolol est excrété dans le lait maternel chez la femme. Les études menées chez l'animal ont montré que le nébivolol est excrété dans le lait maternel. La plupart des bêta-bloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites actifs, passent dans le lait maternel encore que l'importance soit variable. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en petites quantités. Les thiazides à dose élevée provoquent une diurèse intense et peuvent inhiber la sécrétion lactée. L'utilisation de Nobiretic pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Nobiretic est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être maintenues au plus bas.

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. Cependant, la possibilité de survenue occasionnelle de sensations vertigineuses ou de fatigue lors du traitement antihypertenseur doit être prise en compte lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés séparément pour chacune des substances actives.

Nébivolol

Les effets indésirables rapportés après administration de nébivolol seul, 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 SYSTEMES-ORGANES	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1.000 à ≤1/100)	Très rare (≤1/10.000)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				oedème angioneurotique, hypersensibilité
Affections psychiatriques		cauchemars, dépression		
Affections du système nerveux	céphalées, vertiges, 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, rash érythémateux	aggravation d'un psoriasis	urticaire
Affections des organes de reproduction et du sein		impuissance		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue, oedème			

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

Hydrochlorothiazide

Les effets indésirables décrits avec l'hydrochlorothiazide seul incluent:
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes).
Fréquence 'indéterminée' : Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde).
Cancer de la peau non mélanome : d'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).
Affections du système sanguin et lymphatique: leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplasique, anémie hémolytique, altération de la moelle osseuse.
Affections du système immunitaire: réaction anaphylactique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition: anorexie, déshydratation, crises de goutte, diabète sucré, alcalose métabolique, hyperuricémie, déséquilibres électrolytiques (incluant hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypochlorémie, hypercalcémie), hyperglycémie, hyperamylasémie.
Affections psychiatriques: apathie, état confusionnel, dépression, nervosité, agitation, troubles du sommeil.
Affections du système nerveux: convulsions, diminution de la conscience, coma, maux de tête, étourdissements, paresthésie, parésie.
Affections oculaires: fréquence 'indéterminée': épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé.
Xanthopsie, vision trouble, (aggravation d'une) myopie, diminution des sécrétions lacrymales.
Affections auditives et du labyrinthe: vertiges.
Affections cardiaques: arythmies, palpitations.
Affections vasculaires: hypotension orthostatique, thrombose, embolie, choc.
Affections respiratoires, thoracique et médiastinales: détresse respiratoire, pneumonie, pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire.
Fréquence 'très rare' : Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales: sensation de bouche sèche, nausée, vomissements, irritation gastrique, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, iléus paralytique, flatulence, sialadénite, pancréatite.
Affections hépatobiliaires: ictère cholestatique, cholécystite.
Affections cutanées et du tissu sous-cutané: prurit, purpura, urticaire, réactions de photosensibilité, éruptions, lupus érythémateux cutané, vascularite nécrosante, nécrolyse épidermique toxique.
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs: spasmes musculaires, myalgies.
Affections rénales et urinaires: insuffisance rénale, insuffisance rénale aigue, néphrite interstitielle, glycosurie.
Affections du système reproductif et des seins: dysfonction érectile.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration: asthénie, pyrexie, fatigue, sensation de soif.
Investigations: modification de l'ECG, augmentation de la cholestérolémie, augmentation des triglycérides.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes
Il n'y a pas de données disponibles sur le surdosage par nébivolol. Les symptômes de surdosage avec les bêta-bloquants sont: bradycardie, hypotension, bronchospasme et insuffisance cardiaque aiguë.
Un surdosage par hydrochlorothiazide est associé à une perte en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation liée à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage par hydrochlorothiazide sont les nausées et la somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou aggraver les arythmies cardiaques lors d'une prise concomitante de digitaliques ou de certains antiarythmiques.

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. Les taux sériques d'électrolytes et la créatininémie seront régulièrement surveillés. 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. Les déséquilibres électrolytiques devront être corrigés. L'effet bêta-bloquant peut être neutralisé par l'administration intraveineuse lente 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 pharmacothérapeutique: Bêta-bloquants sélectifs et thiazides
Code ATC : C07BB12

Nobiretic est un médicament associant un antagoniste sélectif des récepteurs bêta, le nébivolol, à un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'effet antihypertenseur additif résultant de l'association de ces deux principes actifs se traduit par une réduction de la pression artérielle supérieure à celle observée avec l'un ou l'autre des principes actifs utilisés seuls.

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

- C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs bêta: 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 antihypertenseur 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.

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.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Les thiazides modifient les mécanismes de réabsorption tubulaire rénale des électrolytes, avec une action directe sur l'excrétion du sodium et des chlorures dans des proportions équivalentes. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, ce qui a pour conséquences d'augmenter la perte urinaire de potassium et de bicarbonates et d'abaisser la kaliémie. La diurèse apparaît 2 heures après le début du traitement par hydrochlorothiazide et le pic est observé environ 4 heures après la prise, l'effet persistant pendant environ 6-12 heures.

Cancer de la peau non mélanome : d'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ≥ 50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95% : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95% : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95% : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration simultanée de nébivolol et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet sur la biodisponibilité de chacun des deux principes actifs. Il y a bioéquivalence entre le comprimé associant les deux principes actifs et l'administration simultanée des deux principes actifs pris séparément.

Nébivolol

Absorption
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.
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 diffèrent d'un facteur 1,3 à 1,4. Du fait des variations dans la vitesse de métabolisme, une adaptation posologique de nébivolol aux besoins individuels du patient doit toujours être réalisée. Des doses plus faibles peuvent donc être nécessaires chez les métaboliseurs lents.
Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose entre 1 et 30 mg. La pharmacocinétique du nébivolol n'est pas modifiée par l'âge.

Distribution
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.

Biotransformation
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.

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

Hydrochlorothiazide

Absorption
Après administration orale, l'hydrochlorothiazide est bien absorbé (65 à 75%). Les concentrations plasmatiques sont dose-dépendantes. L'absorption d'hydrochlorothiazide est fonction de la vitesse du transit intestinal; elle est augmentée lorsque la vitesse est lente, par exemple lors d'une administration avec de la nourriture.
L'observation des taux plasmatiques pendant au moins 24 heures a montré que la demi-vie varie entre 5,6 et 14,8 heures et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 5 heures après la prise.

Distribution
L'hydrochlorothiazide est lié aux protéines plasmatiques (68%) et le volume apparent de distribution est de 0,83-1,14 l/kg. L'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-cérébrale.

Biotransformation
L'hydrochlorothiazide est très faiblement métabolisé. Il est essentiellement éliminé par le rein sous forme inchangée.

Elimination
L'hydrochlorothiazide est principalement éliminé par voie rénale. Plus de 95 % de l'hydrochlorothiazide est retrouvé sous forme libre dans les urines 3 à 6 heures après une prise orale. Chez les patients souffrant d'une affection rénale, les concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide sont augmentées et la demi-vie d'élimination allongée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme lors de l'association de nébivolol et d'hydrochlorothiazide. Ces données sont issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse de chacune des substances actives.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Polysorbate 80 (E433)
Hypromellose (E464)
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Croscarmellose sodique (E468)
Cellulose microcristalline (E460(i))
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage
Hypromellose (E464)
Cellulose microcristalline (E460(i))
Macrogol 40 stéarate Type I (E431)
Dioxyde de titane (E171)
Carmins (laque aluminée d'acide carminique, E120)

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

Plaquettes (PP/COC/PP/Aluminium).
Boîtes de 7, 14, 28, 30, 56, 90 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

Belgique
BE 335991

Luxembourg
Numéro d'autorisation de mise sur le marché :

- 2009080046

Numéros nationaux :

- Nobiretic 5mg/12,5mg comprimés - 7 comprimés : 0522814
- Nobiretic 5mg/12,5mg comprimés - 14 comprimés : 0522828
- Nobiretic 5mg/12,5mg comprimés - 28 comprimés : 0522831
- Nobiretic 5mg/12,5mg comprimés - 30 comprimés : 0522845
- Nobiretic 5mg/12,5mg comprimés - 56 comprimés : 0522859
- Nobiretic 5mg/12,5mg comprimés - 90 comprimés : 0522862

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

Date de première autorisation: 10 mars 2009
Date de renouvellement de l'autorisation: 30 novembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2024

DATE D'APPROBATION DU TEXTE

05/2025
1 / 16