

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

5 juillet 2017

*nadolol***CORGARD 80 mg, comprimé sécable**

B/28 (CIP : 34009 347 832 8 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	<b>C07AA12 (Bêtabloquant non sélectif)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"><li>- « Hypertension artérielle.</li><li>- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.</li><li>- Signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives.</li><li>- Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires).</li><li>- Manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies. »</li></ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 03/07/1980  Rectificatifs d'AMM en date du 19/01/2016 annulant et remplaçant le rectificatif du 15/12/2015 (cf. partie 04.2 Tolérance).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 C                    Système cardiovasculaire C07                Bêtabloquants C07A              Bêtabloquants C07AA            Bêtabloquants non sélectifs C07AA12        nadolol

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 29/07/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 06/06/2012, la Commission a considéré que le SMR de CORGARD restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.
- Signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives.
- Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires).
- Manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant la période du 22/07/2009 au 21/07/2012). Les événements « mort intra-utérine », « détresse respiratoire néonatale », « restriction de croissance fœtale/retard de croissance intra-utérin » et « dysfonction ventriculaire gauche lors d'un test de stress à la dobutamine » font l'objet d'une surveillance étroite.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatif du 19/01/2016) et ont notamment concerné les rubriques (cf. annexe) :

- 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi : ajout d'une précaution d'emploi en cas de test d'effort.
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : mise à jour des associations déconseillées (ajout diltiazem, vérapamil et fingolimod), des associations faisant l'objet de précautions d'emploi (ajout amiodarone, antihypertenseurs centraux, glinides, gliptines et propafénone) et des associations à prendre en compte (ajout alpha-bloquants à visée urologique, antihypertenseurs alpha-bloquants, dipyridamole, autres bradycardisants et pilocarpine).
- 4.6 Grossesse et allaitement : ajout d'informations relatives à l'utilisation du nadolol pendant la grossesse et du risque d'effets nocifs du nadolol sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né (mise à jour de la partie sur l'aspect néonatal).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), CORGARD a fait l'objet de 128 425 prescriptions. Il est majoritairement prescrit par les médecins généralistes (81% des prescriptions) dans les hypertensions essentielles primitives (22% des prescriptions).

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle, l'angor d'effort, la cardiomyopathie obstructive, les troubles du rythme cardiaque et les manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>. Depuis le précédent avis de la Commission, la place des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle a été discutée.

<sup>1</sup> HAS. Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Mars 2013

<sup>2</sup> HAS/SFHTA. Fiche mémo – Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016

<sup>3</sup> ESH/ESC. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2013;34(28) :2159-219

<sup>4</sup> HAS. Guide du parcours de soins – Maladie coronarienne stable. Septembre 2016

Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence (06/06/2012).

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 06/06/2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Hypertension artérielle

- ▀ L'hypertension artérielle susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▀ Selon les recommandations de la SFHTA 2016<sup>2</sup>, « les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral » ; ainsi, ils devront être proposés en deuxième intention chez les patients hypertendus en prévention primaire. En prévention secondaire, les bêtabloquants restent des médicaments de première intention chez les patients ayant une autre pathologie cardio-vasculaire (post-IDM, insuffisance cardiaque).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CORGARD 80 mg reste important dans cette indication.**

#### 5.1.2 Angor d'effort

- ▀ L'angor chronique stable est l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique ayant comme objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences des crises angineuses.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▀ CORGARD est un médicament de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CORGARD 80 mg reste important dans cette indication.**

#### 5.1.3 Troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire

- ▀ Les troubles du rythme peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

<sup>5</sup> HAS. Guide parcours de soins - Fibrillation atriale. Février 2014

<sup>6</sup> HAS. Guide ALD sur les troubles du rythme ventriculaire graves chroniques. Juillet 2009

<sup>7</sup> Craig T et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. Journal Am Coll Cardiol.2014

<sup>8</sup> HAS. Guide médecin – ALD. Cardiomyopathie hypertrophique - protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. Aout 2011

<sup>9</sup> Société Française d'endocrinologie. Item 246 - Hyperthyroïdie. Disponible sur : <http://www.sfendocrino.org/article/398/item-246-ndash-hyperthyroïdie>

- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.
- ▶ CORGARD est un médicament de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CORGARD 80 mg reste important dans cette indication.**

#### **5.1.4 Signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives et manifestations cardiaques de l'hyperthyroïdie**

- ▶ Les signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives et les manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ CORGARD est un médicament de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CORGARD 80 mg reste important dans ces indications.**

## **05.2 Recommandations de la Commission**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux les indications de l'AMM.**

**▶ Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### **▶ Conditionnements**

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

## ANNEXE

### Tableau comparatif des modifications du RCP

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Ancien RCP	RCP en vigueur
<p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives.</li> <li>· Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.</li> <li>· Choc cardiogénique.</li> <li>· Blocs auriculo-ventriculaires des seconds et troisièmes degrés non appareillés.</li> <li>· Angor de Prinzmetal.</li> <li>· Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).</li> <li>· Bradycardie (&lt; 45-50 battements par minute).</li> <li>· Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques.</li> <li>· Phéochromocytome non traité.</li> <li>· Hypotension.</li> <li>· Hypersensibilité au nadolol.</li> <li>· Antécédent de réaction anaphylactique.</li> <li><del>Association à la floctafénine (cf. interactions médicamenteuses)</del></li> <li><del>contre-indication relative : association avec l'amiodarone (cf. interactions médicamenteuses)</del></li> <li><del>Association avec le sultopride (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)</del></li> </ul>	<p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives.</li> <li>· Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.</li> <li>· Choc cardiogénique.</li> <li>· Blocs auriculo-ventriculaires des seconds et troisièmes degrés non appareillés.</li> <li>· Angor de Prinzmetal.</li> <li>· Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).</li> <li>· Bradycardie (&lt; 45-50 battements par minute).</li> <li>· Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques.</li> <li>· Phéochromocytome non traité.</li> <li>· Hypotension.</li> <li>· Hypersensibilité au nadolol <b>ou à l'un des excipients.</b></li> <li>· Antécédent de réaction anaphylactique.</li> </ul>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b>Mises en garde spéciales</b></p> <p>Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b>Mises en garde spéciales</b></p> <p>Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p> <p><b>Tests d'effort</b></p> <p><b>Les bêta-bloquants, y compris le nadolol, influent de manière significative la précision de l'interprétation de tous les types de tests d'effort.</b></p>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><del><b>Association contre-indiquée</b></del></p> <p><del><b>+ Floctafénine</b></del></p> <p><del>En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants</del></p> <p><del><b>+ Sultopride</b></del></p> <p><del>Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive), par addition des effets bradycardisants.</del></p>	<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><b>De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques... etc.</b></p>

Ancien RCP	RCP en vigueur
<p><b>Associations déconseillées</b></p> <p><b>+ Amiodarone</b>  <del>Troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).</del></p> <p><b>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</b></p> <p><b>+ Anesthésiques volatils halogénés</b>  Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants).  En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.</p> <p><b>+ Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem, vérapamil)</b>  <del>Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction auriculoventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).</del></p> <p><b>+ Antiarythmiques (propafénone et classe Ia)</b>  Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).  Surveillance attentive clinique et électrocardiographique.</p> <p><b>+ Clonidine</b>  <del>En cas d'arrêt brutal du traitement par la clonidine, augmentation importante de la pression artérielle avec risque d'hémorragie cérébrale par effet sympathomimétique.</del></p>	<p><b>Associations déconseillées</b></p> <p><b>+ Diltiazem</b>  Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque.  Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.</p> <p><b>+ Vérapamil</b>  Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), trouble de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque.  Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.</p> <p><b>+ Fingolimod</b>  Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique.  Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.</p> <p><b>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</b></p> <p><b>+ Anesthésiques volatils halogénés</b>  Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques.  En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.</p> <p><b>+ Amiodarone</b>  Troubles de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).  Surveillance clinique et ECG.</p> <p><b>+ Antihypertenseurs centraux</b>  Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.  Éviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.</p> <p><b>+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes</b>  Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.  <b>Surveillance clinique et électrocardiographique.</b></p> <p><b>+ Antiarythmiques classe I (sauf lidocaïne)</b>  Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).  Surveillance clinique et <b>ECG</b>.</p>

Ancien RCP	RCP en vigueur
<p><del>Arrêter de façon progressive la clonidine.</del>  <b>+ Insuline, sulfamides hypoglycémiants</b>  Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.  Prévenir le patient et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique.</p> <p><b>+ Lidocaïne</b>  <del>décrit pour le propranolol, le métoprolol, le nadolol</del>  Augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne).  Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, électrocardiographique et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêta-bloquant et après son arrêt.</p> <p><b>+ Produits de contrastes iodés</b>  <del>En cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêta-bloquants des réactions cardiovasculaires de compensation ;  Le traitement par le bêta-bloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.</del></p> <p><b>Associations à prendre en compte</b></p> <p><b>+ AINS</b>  Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).</p> <p><b>+ Antagonistes du calcium : Dihydropyridines</b>  Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (<del>effets inotropes négatifs in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants</del>). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion</p>	<p><b>+ Insuline</b>  Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.  Prévenir le patient et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique.</p> <p><b>+ Glinides</b>  Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.  Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique.</p> <p><b>+ Gliptines</b>  Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.  Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique.</p> <p><b>+ Lidocaïne</b>  Avec la lidocaïne utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne).  Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêta-bloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.</p> <p><b>+ Propafénone</b>  Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).  Surveillance clinique et ECG.</p> <p><b>+ Sulfamides hypoglycémiants</b>  Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.  Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.</p> <p><b>Associations à prendre en compte</b></p> <p><b>+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b>  Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec la phénylbutazone).</p> <p><b>+ Dihydropyridines</b>  Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.</p> <p><b>+ Alphabloquants à visée urologique</b></p>

Ancien RCP	RCP en vigueur
<p>hémodynamique excessive.  <b>+Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques</b>  Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif)  <b>+Corticoïdes, tétracoside</b>  Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes)  <b>+Méfloquine</b>  Risque de bradycardie (addition des effets bradycardisants)</p>	<p>Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.  <b>+ Anti-hypertenseurs alpha-bloquants</b>  Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.  <b>+ Dipyridamole</b>  Avec le dipyridamole par voie injectable : majoration de l'effet antihypertenseur à prendre en compte.  <b>+ Autres bradycardisants</b>  Risque de bradycardie excessive (addition des effets).  <b>+ Pilocarpine</b>  Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).</p>
<p><b>4.6 Grossesse et allaitement</b>  <b>Grossesse</b></p> <p><u>Aspect tératogène :</u>  Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.</p> <p><u>Aspect néonatal :</u></p> <p>Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance. Si cette rémanence peut être sans conséquence clinique, il est néanmoins possible que survienne une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP) ; par ailleurs bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie, ont été signalés. C'est pourquoi une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée en milieu spécialisé.</p> <p><b>Allaitement</b>  [...]</p>	<p><b>4.6 Grossesse et allaitement</b>  <b>Grossesse</b></p> <p><u>Aspect tératogène :</u>  Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.</p> <p><u>Aspect néonatal :</u>  Le nadolol 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. Si le traitement par bêta-bloquants est nécessaire, il faut préférer les agents bêta-1 sélectifs.  Le nadolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si le traitement par nadolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, le recours à un autre traitement doit être envisagé.</p> <p>Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêtabloquante persiste plusieurs jours après la naissance. Ainsi, le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Il est possible que survienne une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP) ; par ailleurs bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie, et les symptômes associés, ont été signalés. C'est pourquoi une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée en milieu spécialisé.</p> <p><b>Allaitement</b>  [...]</p>
<p><b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p>	<p><b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p>
<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p>	<p>Sans objet  <b>4.8 Effets indésirables</b></p>

Ancien RCP	RCP en vigueur
<p><b>Au plan clinique</b>  <u>Les plus fréquemment rapportés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· asthénie,</li> <li>· refroidissement des extrémités,</li> <li>· bradycardie, sévère le cas échéant,</li> <li>· troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements),</li> <li>· impuissance.</li> </ul> <p><u>Beaucoup plus rarement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant,</li> <li>· insuffisance cardiaque,</li> <li>· chute tensionnelle,</li> <li>· bronchospasme,</li> <li>· hypoglycémie,</li> <li>· syndrome de Raynaud,</li> <li>· aggravation d'une claudication intermittente existante,</li> <li>· diverses manifestations cutanées y compris éruptions psoriasiformes.</li> </ul> <p><b>Au plan biologique</b>  On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.</p>	<p><b>Au plan clinique</b>  <u>Les plus fréquemment rapportés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· asthénie,</li> <li>· refroidissement des extrémités,</li> <li>· bradycardie, sévère le cas échéant,</li> <li>· troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements),</li> <li>· impuissance.</li> </ul> <p><u>Beaucoup plus rarement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant,</li> <li>· insuffisance cardiaque,</li> <li>· chute tensionnelle,</li> <li>· bronchospasme,</li> <li>· hypoglycémie,</li> <li>· syndrome de Raynaud,</li> <li>· aggravation d'une claudication intermittente existante,</li> <li>· diverses manifestations cutanées y compris éruptions psoriasiformes.</li> </ul> <p><b>Au plan biologique</b>  On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b>  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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <a href="http://www.anism.sante.fr">www.anism.sante.fr</a></p>