

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nebivolol Teva 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de nébivolol équivalant à 5,45 mg de chlorhydrate de nébivolol.

Excipient à effet notable : 192,4 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés d'un diamètre de 9 mm sont ronds, blancs, biconvexes, quadri-sécables sur une face, et marqués avec « N 5 » sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses et quatre doses égales.

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 les patients âgés de 70 ans ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

Adultes

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

L'effet antihypertenseur se manifeste après 1 à 2 semaines de traitement. Parfois, l'effet optimal est obtenu seulement après 4 semaines.

Association avec d'autres anti-hypertenseurs

Les bêtabloquants peuvent être administrés seuls ou en association à d'autres traitements antihypertenseurs. À ce jour, une majoration de l'effet antihypertenseur n'a été observé que lors de l'association du nébivolol avec 12,5 mg à 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Insuffisance rénale

Chez l'insuffisant rénal, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Si nécessaire, la dose journalière peut être augmentée à 5 mg.

Insuffisance hépatique

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

Personnes âgées

Chez les sujets 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.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité du nébivolol chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

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 six 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'EC et/ou antagonistes de l'angiotensine II, la posologie de ces médicaments devra être stabilisée durant les deux semaines précédant l'instauration du traitement par le nébivolol.

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 de nébivolol, à augmenter à 2,5 mg de nébivolol une fois par jour puis à 5 mg une fois par jour et enfin à 10 mg une fois par jour.

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

L'initiation du traitement et les augmentations successives de la dose, devront être réalisées sous la surveillance d'un médecin expérimenté 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'événements indésirables. Si nécessaire, la dose atteinte peut être diminuée progressivement puis réinstaurée selon les besoins.

Pendant la phase de titration, en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de manifestation d'intolérance, 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.

Insuffisance rénale

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. Il n'existe aucune expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (créatinine sérique $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Par conséquent, l'utilisation du nébivolol n'est pas recommandée chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Les données étant limitées chez les insuffisants hépatiques, l'utilisation du nébivolol chez ces patients est donc contre-indiquée.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire étant donné que la phase de titration pour atteindre la dose maximale tolérée est individuellement ajustée.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité du nébivolol chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, son utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale. Le comprimé doit être avalé avec une quantité de liquide suffisante (par exemple un verre d'eau). Le comprimé peuvent être pris avec les repas ou entre les repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique
- Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogène ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux

En outre, comme avec d'autres bêtabloquants, le nébivolol 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

Voir aussi rubrique 4.8.

Les mises en garde et précautions suivantes sont communes aux antagonistes bêta-adrénergiques en général.

Anesthésie

La poursuite du traitement par bêtabloquant diminue le risque d'arythmie pendant l'induction et l'intubation. Si le traitement par bêtabloquant est arrêté en vue d'une intervention, il sera suspendu 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.

Cardiovasculaire

Généralement, les antagonistes bêta-adrénergiques 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 antagoniste bêta-adrénergique 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 antagonistes bêta-adrénergiques peuvent induire une bradycardie : si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 battements par minute au repos et/ou si les patients présentent des symptômes suggérant une bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Les antagonistes bêta-adrénergiques 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'angor de Prinzmetal en raison de l'absence d'opposition à la vasoconstriction des artères coronaires due au récepteur alpha : les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent augmenter le nombre et la durée des crises.

L'association du nébivolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil et diltiazem, avec les anti-arythmiques de classe I et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée ; pour plus de détails, se référer à la rubrique 4.5.

Métaboliques/endocriniennes

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 de surcroît augmenter le risque d'une

hypoglycémie sévère, 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 antagonistes bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, car ils peuvent aggraver la constriction des voies aériennes.

Autres

L'administration d'antagonistes bêta-adrénergiques mérite d'être pesée chez les patients ayant des antécédents de psoriasis.

Les antagonistes bêta-adrénergiques 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.

Excipient(s)

Sodium

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

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares), ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques :

Les interactions suivantes s'appliquent aux antagonistes bêta-adrénergiques de manière générale.

Associations déconseillées :

Anti-arythmiques 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 du canal calcique du type vérapamil/diltiazem : Effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration de vérapamil par voie IV chez les patients traités par bêtabloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.4).

Antihypertenseurs à action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, méthyl dopa, 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 antihypertenseur central, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêtabloquant.

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 volatils halogénés : L'administration concomitante d'antagonistes bêta-adrénergiques 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 bêtabloquant. Il convient d'avertir l'anesthésiste lorsque le patient est traité par nébivolol.

Insuline et antidiabétiques oraux : Bien que le nébivolol n'affecte pas la glycémie, certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations, tachycardie) peuvent être masqués. L'utilisation concomitante de bêtabloquants avec des sulfonylurées pourrait augmenter le risque d'une hypoglycémie sévère (voir rubrique 4.4).

Baclofène (relaxant musculaire), amifostine (antinéoplasique) : L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs peut aggraver les chutes de tension artérielle ; par conséquent, la posologie des antihypertenseurs doit 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 (antidépresseurs tricycliques, barbituriques et phénothiazines) : L'utilisation concomitante peut renforcer le risque d'effet hypotenseur des bêtabloquants (effet additif).

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Il n'y a pas d'interaction avec l'effet antihypertenseur du nébivolol.

Agents sympathicomimétiques : 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, augmentant le 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 est possible sous réserve que nébivolol soit administré pendant le repas et l'antiacide 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 Fertilité, 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 des bêtabloquants, en particulier les composés lipophiles comme le nébivolol et ses métabolites actifs, passent dans le lait maternel, bien que la quantité précise peut varier. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, les mères recevant du nébivolol ne devraient pas allaiter.

Fertilité

Le nébivolol n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats, sauf à des doses plusieurs fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme, causant des effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles et femelles des rats et des souris. L'effet du nébivolol sur la fertilité humaine n'est pas connu.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les études pharmacodynamiques ont montré que nébivolol 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

Classification par systèmes-organes	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)	Très rare ($< 1/10.000$)	Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire				Œdème angioneurotique, hypersensibilité
Affections psychiatriques		cauchemars, dépression		
Affections du Système nerveux	céphalées, étourdissements, paresthésies		syncope	
Affections oculaires		troubles 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, diarrhées	dyspepsie, flatulences, 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, œdèmes			
---------------------------------------------------------	-----------------	--	--	--

Les effets indésirables suivants ont été également observés avec certains bêtabloquants : 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 (au moins potentiellement liés au traitement) 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.

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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'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.

4.9 Surdosage

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

Symptômes

Les symptômes de surdosage avec les bêtabloquants 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.

Parfois, 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 bêtabloquant peut être neutralisé par des injections intraveineuses lentes de chlorhydrate d'isopréraline 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'isopréraline 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 : bêtabloquants sélectifs.

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 : 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.

Effets pharmacodynamiques

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 du récepteur bêta₁, 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.

Efficacité et sécurité clinique

Dans une étude de morbi-mortalité, contrôlée versus placebo, réalisée chez 2128 patients âgés de 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'effet 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.

Les données précliniques et cliniques disponibles chez les patients hypertendus n'ont pas montré d'effet néfaste du nébivolol sur la fonction érectile.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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.

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. 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 interindividuelles dans la vitesse de métabolisme, une adaptation posologique doit toujours être réalisée. Des doses plus faibles peuvent donc être nécessaires chez les métaboliseurs lents.

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.

Distribution

Chez la plupart des sujets (métaboliseurs rapides) les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes endéans les 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.

Elimination

Une semaine après l'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 ne révèlent aucun risque particulier pour l'être humain sur la base des études conventionnelles de la génotoxicité, de toxicité de la reproduction et du développement et du potentiel carcinogène. Les effets indésirables sur la fonction de reproduction n'ont été enregistrés qu'à des doses élevées, dépassant de plusieurs fois la dose maximale recommandée pour l'homme (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Macrogol 6000
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes claires, incolores en PVC/PE/PVdC//Al ou des plaquettes à dose unitaire en PVC/PE/PVdC//Al. Boîtes de 7, 8, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ou 500 comprimés et plaquette à dose unitaire de 50 x 1 comprimés (emballage hospitalier).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA GMBH, GRAF-ARCO-STRASSE 3, 89079 ULM, ALLEMAGNE

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

BE357235

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

Date de première autorisation : 8/1/2010

Date de renouvellement de l'autorisation : 16/10/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 02/2026.

Date d'approbation du texte : 02/2026.