ANSM - Mis à jour le : 08/12/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEBILOX 5 mg, comprimé quadrisécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nébivolol (sous forme de chlorhydrate de nébivolol)..... 5 mg

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

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé contient 141,75 mg de lactose monohydraté (voir rubriques 4.4 et 6.1)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, rond et quadrisécable.

Le comprimé peut être divisé en quarts de taille identique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Insuffisance cardiaque chronique

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

4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE

Posologie

Hypertension

La posologie est d'un comprimé par jour (5mg), 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 à d'autres antihypertenseurs

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

Insuffisants rénaux

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

Insuffisants hépatiques

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de NEBILOX chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée.

Insuffisance cardiaque chronique

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

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

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

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

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

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

L'initiation du traitement et les augmentations successives de la dose devront être réalisées par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints d'insuffisance cardiaque

chronique, sur une période d'au moins 2 heures afin de s'assurer que l'état clinique du patient demeure stable (en particulier au regard de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, des troubles de la conduction, des signes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque).

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

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

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

Insuffisants rénaux

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

En l'absence de données, l'utilisation du nébivolol chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (créatininémie ? 250µmol/L) n'est pas recommandée.

Insuffisants hépatiques

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité de NEBILOX chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n’ont pas été établies. L’utilisation chez les enfants et les adolescents n'est donc pas recommandée. Aucune donnée n’est disponible.

Mode d’administration

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec 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 cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux.

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

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Anesthésie générale

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

Cardiovasculaires

Généralement, les bêta-bloquants ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive non traitée, à moins qu'elle ne soit stabilisée.

Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par bêta-bloquant devra être diminué progressivement c'est-à-dire sur 1 à 2 semaines. Si nécessaire, un traitement substitutif devra être commencé en même temps pour éviter une aggravation de l'angor.

Les bêta-bloquants peuvent induire une bradycardie; si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 battements par minute au repos et/ou que les patients présentent des symptômes suggérant une bradycardie, la posologie devra être diminuée.

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence:

- chez les patients souffrant de troubles circulatoires périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), une aggravation de ces troubles pouvant apparaître,
- chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, en raison de leur effet dromotrope négatif,

- chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal: les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises.

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

Métaboliques/endocriniennes

NEBILOX n'affecte pas les taux de glucose chez les patients diabétiques. Cependant, il faut prêter attention chez les patients diabétiques, car le nébivolol peut cacher certains symptômes d'hypoglycémie (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 bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive, car ils peuvent aggraver la constriction des voies aériennes.

Autres

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

Les bêta-bloquants peuvent accroître la sensibilité vis-à-vis des allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques.

L'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique par le nébivolol nécessite une surveillance régulière. Pour la posologie et le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2. Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, sauf indication formelle (pour plus d'information, se référer à la rubrique 4.2).

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

Interactions pharmacodynamiques

Les interactions suivantes sont communes aux bêta-bloquants:

Associations déconseillées

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

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

Antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem

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

Anti-hypertenseurs d'action centrale (clonidine, guanfacine, moxonidine, 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 par anti-hypertenseur central, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêta-bloquant.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Anti-arythmiques de classe III (amiodarone)

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

Anesthésiques volatiles halogénés

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

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

Insuline et antidiabétiques oraux

Bien que le nébivolol n'affecte pas la glycémie, son utilisation concomitante peut masquer certains symptômes d'hypoglycémie (palpitations, tachycardie). L'utilisation concomitante de bêta-bloquants avec des sulfonylurées pourrait augmenter le risque d'une hypoglycémie sévère. (voir rubrique 4.4).

Baclofène (antispastique), amifostine (adjuvant antinéoplasique)

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

Associations à prendre en compte

Digitaliques

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

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

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

Antipsychotiques, antidépresseurs (tricycliques, barbituriques et phénothiazines)

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

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

Agents sympathomimétiques

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

Interactions pharmacocinétiques

Le métabolisme du nébivolol impliquant l'isoenzyme CYP2D6, l'administration concomitante d'inhibiteurs de cette isoenzyme telles la paroxétine, la fluoxétine, la thioridazine et la quinidine peut augmenter les taux plasmatiques de nébivolol, augmenter le risque de bradycardie excessive et d'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'anti-acide est possible sous réserve que NEBILOX soit administré pendant le repas et l'anti-acide entre les repas.

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

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

4.6. 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 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. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Aussi, les mères recevant du nébivolol ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Le nébivolol n'a pas de conséquence sur la fertilité du rat, sauf à des doses plusieurs fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme où des effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles et femelles ont été observés chez le rat et la souris.

L'effet du nébivolol sur la fertilité humaine est inconnu.

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

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

4.8. Effets indésirables

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

Hypertension

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

Classification par systèmes-organes	**Fréquent (1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (1/1000 à 1/100)**	**Très rare (? 1/10000)**	**Non connu**
Affections du système immunitaire				Œdème angioneurotique, hypersensibilité
Affections psychiatriques		Cauchemars, Dépression		
Affections du Système nerveux	Céphalées, étourdissements, paresthésie		Syncope	
Affections oculaires		Altération de la vision		
Affections cardiaques		Bradycardie, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire		
Affections vasculaires		Hypotension, (augmentation d'une claudication intermittente)		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.	Dyspnée	Bronchospasme		

Affections gastro-intestinales	Constipation, nausées, diarrhée	Dyspepsie, flatulence, vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, 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, œdème			

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

Insuffisance cardiaque chronique

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

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

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

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 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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

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

Symptômes

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

Traitement

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

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

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêtabloquant, sélectif, code ATC : C07AB12.

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

Il combine 2 activités pharmacologiques:

- C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs bêta 1: cette activité est attribuée au SRRR-énantiomère (énantiomère d).

- Il possède des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique.

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

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

Au cours d'un traitement aigü 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'acetylcholine (Ach) médié par le NO qui est diminuée chez les patients présentant un dysfonctionnement endothélial.

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

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

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

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

Les données pré-cliniques et cliniques disponibles chez les patients hypertendus ont montré que le nébivolol n’a pas d’effet délétère sur la fonction érectile.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Chez les métaboliseurs lents cette différence est plus importante.

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

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

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

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n’ont pas détecté de danger particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de génotoxicité, de toxicité pour la reproduction et le développement et de 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

Polysorbate 80 (E433),

Hypromellose (E464),

Lactose monohydraté,

Amidon de maïs,

Croscarmellose sodique (E468),

Cellulose microcristalline (E460),
Silice colloïdale anhydre (E551),
Stéarate de magnésium (E470b).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100 et 500 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

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

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

- 34009 361 8746 7 : plaquette(s) PVC-Aluminium de 28 comprimé(s)
- 34009 374 2073 0 : plaquette(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s)
- 34009 374 2096 9 : plaquette(s) PVC-Aluminium de 90 comprimé(s)
- 34009 361 8752 8 : plaquette(s) PVC-Aluminium de 100 comprimé(s)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I