

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **RHOTRAL**[®]

(chlorhydrate d'acébutolol)

Comprimés à 100 mg, à 200 mg et à 400 mg

Antihypertenseur et antiangineux

Code ATC : C07AB04

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval QC H7L 4A8

Date de révision :
14 janvier 2009

N° de contrôle de la préparation : 125506

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	35

RHOTRAL[®]
(chlorhydrate d'acébutolol)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés à 100 mg, à 200 mg et à 400 mg	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RHOTRAL[®] est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension légère ou modérée.

RHOTRAL[®] (chlorhydrate d'acébutolol) est utilisé en général en association avec d'autres produits, en particulier, un diurétique thiazidique.

On peut cependant l'utiliser seul, comme agent initial, chez les patients qui, de l'avis du médecin, doivent prendre d'abord un β -bloquant plutôt qu'un diurétique.

Dans les cas d'hypertension grave, on peut utiliser un β -bloquant en association avec d'autres produits, généralement, un diurétique et un vasodilatateur.

L'association de RHOTRAL[®] avec un diurétique ou un vasodilatateur périphérique s'est montrée à la fois compatible et généralement plus efficace que l'administration de RHOTRAL[®] en monothérapie. Quoique limitée, l'expérience avec d'autres antihypertenseurs n'a pas révélé d'incompatibilité.

RHOTRAL[®] n'est pas indiqué dans le traitement d'urgence des crises d'hypertension aiguë.

- Le traitement à long terme des patients qui présentent une angine de poitrine due à une ischémie myocardique.

Personnes âgées : Chez les patients âgés, RHOTRAL[®] a déjà été utilisé sans ajustement de posologie particulier. Cependant, ce groupe d'âge peut demander des doses d'entretien plus faibles, car la biodisponibilité du chlorhydrate d'acébutolol et celle de son métabolite sont

approximativement 2 fois plus fortes que chez les patients plus jeunes. Cet accroissement de la biodisponibilité est probablement dû à une diminution du métabolisme de premier passage et à un affaiblissement de la fonction rénale chez le patient âgé (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Enfants : En raison du manque d'éléments d'information, l'utilisation de RHOTRAL[®] chez l'enfant n'est pas recommandée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, aux β -bloquants ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Chez les patients présentant une bradycardie sinusale
- Chez les patients présentant un trouble de la fonction sinusale
- Chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire de 2^o ou de 3^e degré
- Chez les patients présentant une insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire
- Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive
- Chez les patients présentant un choc cardiogénique
- En cas d'anesthésie à l'aide d'agents entraînant une dépression du myocarde (p. ex., éther)
- Chez les patients présentant des troubles de la circulation périphérique
- Chez les patients présentant un phéochromocytome

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Lorsque RHOTRAL[®] est utilisé en association avec d'autres produits antihypertenseurs, sa posologie doit être ajustée de façon individuelle (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'interruption d'un traitement par un β -bloquant doit se faire graduellement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Comme l'administration d'un β -bloquant peut causer des étourdissements et/ou de la fatigue, le patient doit tenir compte de ces effets s'il doit conduire un véhicule ou utiliser de la machinerie.

Appareil cardiovasculaire

L'emploi de RHOTRAL[®] peut produire une bradycardie sinusale grave, provoquée par une activité vagale qui reste sans opposition après le blocage des récepteurs adrénergiques β_1 ; dans de tels cas, il faut réduire la dose.

Lorsque RHOTRAL[®] est utilisé en association avec d'autres produits antihypertenseurs, sa posologie doit être ajustée de façon individuelle (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut faire preuve de prudence en présence d'angor de Prinzmetal. En effet, RHOTRAL[®] peut accroître le nombre et la durée des crises d'angine chez les patients présentant cette affection en raison de la vasoconstriction des artères coronaires déclenchée par les récepteurs alpha et qui reste sans opposition. On doit donc utiliser RHOTRAL[®] en prenant toutes les précautions qui s'imposent chez ces patients.

Insuffisance cardiaque

La plus grande prudence est de mise lorsqu'on administre RHOTRAL[®] (chlorhydrate d'acébutolol) à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est un élément vital pour le fonctionnement circulatoire dans les cas d'insuffisance cardiaque congestive, et l'inhibition qu'entraînent les β -bloquants comporte toujours le risque de déprimer encore plus la contractilité du myocarde et de déclencher ainsi une insuffisance cardiaque. RHOTRAL[®] agit de façon sélective sans supprimer l'action inotrope de la digitaline sur le myocarde. Cependant, cette action inotrope positive de la digitaline peut être réduite par l'effet inotrope négatif qu'exerce le chlorhydrate d'acébutolol, lorsque ces 2 médicaments sont administrés en association.

Les β -bloquants et la digitaline agissent en synergie additive pour déprimer la conduction auriculoventriculaire.

D'autre part, chez les patients sans antécédent d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant une période prolongée risque, dans certains cas, d'entraîner une insuffisance cardiaque. Dès le premier signe ou symptôme indiquant une menace de défaillance cardiaque, il faut donc administrer aux patients un traitement digitalique complet ou un diurétique et observer de près leur réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation appropriée et un traitement diurétique, il faut alors interrompre immédiatement le traitement par RHOTRAL[®].

Arrêt brusque du traitement par RHOTRAL[®]

Les patients atteints d'angine ou d'ischémie myocardique doivent être avertis de ne pas arrêter brusquement le traitement par RHOTRAL[®].

On a en effet signalé des cas d'aggravation prononcée de l'angine, ainsi que d'infarctus du myocarde ou d'arythmie ventriculaire survenant chez des patients angineux, consécutifs à l'arrêt brusque d'un traitement β -bloquant. Ces 2 dernières complications peuvent survenir après ou sans aggravation de l'angine de poitrine. Lorsqu'on envisage d'arrêter d'administrer RHOTRAL[®] à des patients angineux, il faut donc réduire progressivement la posologie sur une période d'environ 2 semaines, tout en observant de près les patients. La même fréquence d'administration doit être maintenue.

Enfin, dans des situations de plus grande urgence, le traitement par RHOTRAL[®] doit être arrêté progressivement, sous surveillance étroite. Si l'angine s'aggrave de façon prononcée ou si une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, il est recommandé de reprendre sans tarder le traitement par RHOTRAL[®], tout au moins de façon transitoire (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Système nerveux central

La faible liposolubilité et l'absence d'accumulation dans les tissus du système nerveux central (SNC) de l'acébutolol et de son métabolite actif diminuent les probabilités de perturbation du sommeil, de dépression ou d'autres effets sur le SNC, et de telles manifestations se produisent rarement.

Système endocrinien/métabolisme

Dans les cas de thyrotoxicose, le risque d'action nuisible résultant d'un traitement à long terme par RHOTRAL[®] n'a pas encore été convenablement évalué. RHOTRAL[®] peut donner une fausse impression d'amélioration en masquant les signes cliniques d'une hyperthyroïdie évolutive ou de ses complications. C'est pourquoi l'interruption brutale de RHOTRAL[®] peut être suivie d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

Système immunitaire

Une augmentation du taux des anticorps antinucléaires a été observée chez approximativement 12,5 % des patients recevant un traitement à long terme par le chlorhydrate d'acébutolol. Dans de rares cas (< 1 %), on a signalé un syndrome ressemblant au lupus érythémateux au cours d'un traitement d'entretien par RHOTRAL[®]. Des symptômes similaires ont été observés occasionnellement avec d'autres β -bloquants. Parallèlement à une augmentation du taux des anticorps antinucléaires, les principaux symptômes observés ont été une polyarthralgie, une myalgie et des douleurs pleurales. L'ensemble de ces symptômes s'est montré réversible à la cessation du traitement par RHOTRAL[®] (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire). En cas d'apparition de ces symptômes, ou si le résultat du test des anticorps antinucléaires est nettement positif, le traitement doit être interrompu. Enfin, jusqu'à disparition des symptômes, les patients doivent être surveillés aux points de vue clinique et sérologique.

Fonction visuelle

Un xérosis de la conjonctive (sécheresse de l'œil) a été signalé chez des patients qui recevaient des β -bloquants, y compris RHOTRAL[®]. On a observé un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otite et sérosité sclérosante, avec l'utilisation prolongée d'un β -bloquant (le practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec RHOTRAL[®] ni aucun autre produit de ce type. Les médecins doivent néanmoins être avertis de la possibilité d'apparition de ces réactions et, le cas échéant, ils doivent cesser le traitement.

Considérations périopératoires

Chirurgie urgente ou non : La préparation préopératoire des patients traités aux β -bloquants est controversée. S'il est vrai que le blocage des récepteurs β -adrénergiques inhibe la capacité du cœur de répondre à des stimuli réflexes à médiation β -adrénergique, l'arrêt brusque de RHOTRAL[®] peut entraîner des complications graves (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire). Certains patients recevant des produits β -bloquants ont subi des crises prolongées d'hypotension en cours d'anesthésie. On a également signalé des difficultés à rétablir et à maintenir le rythme cardiaque. Pour ces raisons, chez les patients angineux devant subir une intervention chirurgicale non urgente, il faut interrompre progressivement le traitement par RHOTRAL[®], en suivant les recommandations du paragraphe *Arrêt brusque du traitement* (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire). Selon les éléments d'information rassemblés jusqu'ici, tous les effets cliniques et physiologiques des β -bloquants disparaissent 72 heures après l'arrêt du traitement. On peut protéger le patient d'éventuelles réactions vagues par l'administration intraveineuse d'atropine.

En chirurgie d'urgence, du fait que RHOTRAL[®] est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs β -adrénergiques, on peut, au besoin, inverser ses effets en administrant des doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol.

Appareil respiratoire

Des cas d'infiltration pulmonaire grave et de complications d'une pneumonite ont été signalés pendant un traitement par un β -bloquant. On a fait état de cas de pneumonite lors de l'emploi de l'acébutolol.

Les patients atteints de maladies bronchospastiques ne doivent pas, d'une façon générale, recevoir de β -bloquant. Cependant, en raison de sa relative sélectivité bêta₁, RHOTRAL[®] peut être utilisé à faibles doses, avec précaution, chez les patients présentant des troubles bronchospastiques qui ne répondent pas à un autre traitement ou qui ne peuvent pas le tolérer. Comme la sélectivité bêta₁ n'est pas absolue et qu'elle dépend de la dose, il est nécessaire de commencer le traitement avec la dose la plus faible possible de RHOTRAL[®], de préférence divisée en prises multiples, de façon à éviter les fortes concentrations plasmatiques qu'entraîne une posologie à intervalle prolongé. On doit avoir en réserve un bronchodilatateur (théophylline) ou un bêta₂-stimulant, avec les instructions concernant son administration.

Le bronchospasme causé par le médicament est habituellement réversible, du moins en partie, par le recours à un agoniste approprié. Bien que les β -bloquants qui se lient sélectivement aux récepteurs cardiaques exercent moins d'effet sur la fonction pulmonaire que les β -bloquants qui ne s'y lient pas de façon sélective, il faut les éviter, comme c'est le cas pour tous les β -bloquants, chez les patients atteints de maladies pulmonaires obstructives à moins que des raisons cliniques impérieuses n'en justifient l'emploi. Si tel est le cas, il faut administrer ce type de β -bloquants en prenant toutes les précautions qui s'imposent.

Les β -bloquants peuvent augmenter à la fois la sensibilité aux allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques.

Chez les patients qui reçoivent un traitement β -bloquant, il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique, car cette réaction peut être plus prononcée du fait des effets pharmacologiques des β -bloquants et des problèmes d'équilibre hydroélectrique. L'épinéphrine doit être administrée avec précaution, car elle peut ne pas exercer son effet habituel dans le traitement de l'anaphylaxie. D'une part, il peut être nécessaire d'utiliser de fortes doses d'épinéphrine si on veut venir à bout du bronchospasme; mais, d'autre part, de telles doses peuvent entraîner une stimulation α -adrénergique excessive entraînant de l'hypertension, de la bradycardie réflexe, un bloc cardiaque et même un risque de potentialisation du bronchospasme. Pour éviter d'administrer de fortes doses d'épinéphrine, on peut recourir à un vigoureux traitement de soutien : administration de liquides et de β -agonistes (isoprotérénol ou salbutamol par voie parentérale) pour surmonter le bronchospasme et administration de norépinéphrine pour corriger l'hypotension.

Peau

Diverses éruptions cutanées ont été signalées chez des patients qui recevaient des β -bloquants, y compris RHOTRAL[®]. On a observé un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent conjunctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otite et sérosite sclérosante, avec l'utilisation prolongée d'un β -bloquant (le practolol).

Chez les patients atteints de psoriasis, on ne doit prescrire un β -bloquant qu'après mûr examen de son cas.

Populations particulières

Femmes enceintes : On a procédé à des études de reproduction sur des rates et des lapines qui ont reçu des doses de RHOTRAL[®] allant jusqu'à 60 mg/kg/jour par voie orale et 18 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Dans le cadre d'une des études chez la lapine, RHOTRAL[®] a été administré par voie intraveineuse et on a observé les malformations suivantes : malformation des côtes, laparoschisis, malformation du septum ventriculaire, dysplasie du système urogénital et hernie ombilicale. Ces résultats n'ont pas pu être confirmés par une seconde étude où l'administration du médicament se faisait par voie intraveineuse, et on ne les a pas notés lors d'une autre étude où le médicament était administré par voie orale.

Des études ont également été menées sur le diacétolol (principal métabolite de RHOTRAL[®] chez l'être humain) à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour par voie orale chez des lapines et 1800 mg/kg/jour par voie orale chez des rates. On a observé une élévation significative des pertes in utero chez les lapines recevant 450 mg/kg/jour, quantité correspondant à une diminution de l'appétit et du gain de poids; on a également noté chez des fœtus de rat provenant de femelles ayant reçu 1800 mg/kg/jour une augmentation non significative de la fréquence des cataractes bilatérales.

On ne dispose d'aucune expérience de l'utilisation de RHOTRAL[®] chez les femmes enceintes; cependant, des études ont montré que l'acébutolol et le diacétolol traversaient le placenta. RHOTRAL[®] ne doit donc pas être administré aux patientes enceintes.

Dans le cadre des études chez les animaux, l'administration de β -bloquants tard dans la gestation a entraîné une bradycardie, une hypoglycémie et des complications cardiaques ou pulmonaires chez le fœtus ou le nouveau-né. Les β -bloquants ont diminué la circulation placentaire, ce qui a causé la mort intra-utérine du fœtus, ainsi que des mises bas spontanées ou prématurées.

Avant d'utiliser RHOTRAL[®] chez des femmes aptes à procréer, il est nécessaire de peser soigneusement les bienfaits escomptés par rapport aux risques.

Femmes qui allaitent : L'acébutolol et le diacétolol passent dans le lait maternel dans des proportions de 7,1 et de 12,2 respectivement, par rapport à la concentration dans le sang. La demi-vie de l'acébutolol chez le nouveau-né est 2 fois plus élevée que celle qu'on observe chez l'adulte. Le risque d'hypoglycémie et de bradycardie chez le nourrisson n'a pas été étudié. L'utilisation de l'acébutolol chez les femmes qui allaitent n'est donc pas recommandée.

Patients diabétiques : RHOTRAL[®] doit être administré avec précaution aux patients sujets à des crises d'hypoglycémie spontanée ou aux patients diabétiques (en particulier en cas de diabète instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Enfin, les β -bloquants peuvent masquer les signes et symptômes prémonitoires d'une crise d'hypoglycémie.

Enfants : En raison du manque d'éléments d'information, l'utilisation de RHOTRAL[®] chez l'enfant n'est pas recommandée.

Personnes âgées : Chez les patients âgés, RHOTRAL[®] a déjà été utilisé sans ajustement de posologie particulier. Cependant, ce groupe d'âge peut demander des doses d'entretien plus faibles, car la biodisponibilité du chlorhydrate d'acébutolol et celle de son métabolite sont approximativement 2 fois plus importantes que chez les patients plus jeunes. Cet accroissement de la biodisponibilité est probablement dû à une diminution du métabolisme de premier passage et à un affaiblissement de la fonction rénale chez le patient âgé (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique : RHOTRAL[®] doit être administré avec précaution aux insuffisants rénaux.

En effet, le chlorhydrate d'acébutolol est excrété par l'intermédiaire du tube digestif, mais son métabolite actif, le diacétolol, est éliminé principalement par le rein. Il existe une relation linéaire entre la clairance rénale du diacétolol et la clairance de la créatinine. La dose quotidienne de RHOTRAL[®] doit être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Au cours d'un traitement prolongé, des tests d'exploration de la fonction hépatique doivent être effectués à intervalles réguliers.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Une augmentation du taux des anticorps antinucléaires a été observée chez approximativement 12,5 % des patients recevant un traitement à long terme au chlorhydrate d'acébutolol, cette hausse

s'accompagnant parfois de symptômes cliniques; le cas échéant, ces manifestations disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

Au cours d'un traitement prolongé, des tests d'exploration de la fonction hépatique doivent être effectués à intervalles réguliers.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La fréquence des effets indésirables a été établie d'après les essais cliniques réalisés chez 3090 patients présentant une hypertension, une angine de poitrine ou une arythmie.

Les effets indésirables graves observés avec RHOTRAL[®] (chlorhydrate d'acébutolol) sont l'insuffisance cardiaque congestive, une bradycardie grave ou des bronchospasmes, lesquelles se sont produites chez moins de 1 % des patients.

Parmi les autres effets indésirables graves survenus lors des essais cliniques sur RHOTRAL[®] (chlorhydrate d'acébutolol), mentionnons le bloc auriculoventriculaire de 3^e degré, la syncope (en présence d'un débit cardiaque réduit), l'arrêt sinusal, un syndrome lupoïde (se manifestant par l'arthralgie, la myalgie, la dyspnée et des douleurs pleurales réversibles après l'arrêt du traitement [voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]), les hallucinations, les psychoses et la pneumonite.

Un total de 2059 patients hypertensifs a reçu au moins une dose de chlorhydrate d'acébutolol pendant des essais cliniques et 89 patients (4.3 %) ont cessé le traitement.

Un nombre total de 873 patients avec l'angine a reçu au moins une dose de chlorhydrate d'acébutolol pendant des essais cliniques et 110 patients (12.6 %) ont cessé le traitement.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables du médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Tableau 1 – Effets indésirables courants liés à RHOTRAL® en présence d’hypertension, d’angine de poitrine ou d’arythmie

Organe ou système Événement indésirable	Fréquence n = 3090
Appareil digestif Nausées	2 %
Troubles généralisés et anomalies au point d’administration Fatigue	4 %
Troubles du système nerveux Étourdissements	2 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Dyspnée	2,5 %
Troubles vasculaires Hypotension	1 %
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés Éruptions	1 %

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables peuvent être regroupés par système de la façon suivante :

Réactions allergiques et dermatologiques :

(voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

- dermatite exfoliative
- prurit
- éruption psoriasiforme
- sudation
- urticaire

Appareil cardiovasculaire :

- douleur thoracique
- extrémités froides
- insuffisance cardiaque congestive (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- œdème
- bouffées vasomotrices
- claudication intermittente (douleur aux jambes)
- allongement de l’intervalle PR
- palpitations
- phénomène de Raynaud
- bloc auriculoventriculaire du 2^e degré
- effets secondaires à une diminution du débit cardiaque : vertiges, sensation de tête légère et hypotension orthostatique
- bradycardie grave

- ralentissement de la conduction auriculoventriculaire ou intensification d'un bloc auriculoventriculaire préexistant

Système nerveux central :

- anxiété
- confusion
- étourdissements
- somnolence
- céphalées
- insomnie
- léthargie
- sensation de tête légère
- dépression mentale
- paresthésie
- bourdonnement d'oreilles
- fatigue
- rêves d'apparence réelle
- faiblesse

Oreilles, yeux, nez et gorge :

- vue brouillée et troubles visuels non spécifiques
- xérosis de la conjonctive (sécheresse de l'œil)
- conjonctivite
- picotement des yeux

Appareil digestif :

- douleurs abdominales
- constipation
- diarrhée
- flatulence
- brûlures d'estomac
- indigestion
- nausées et vomissements

Épreuves de laboratoire :

- augmentations des valeurs des transaminases (ALAT, ASAT), des phosphatases alcalines et des déshydrogénases lactiques (LDH)
- tests de présence d'anticorps antinucléaires positifs (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Appareil respiratoire :

- bronchospasme
- toux
- dyspnée

- essoufflement
- respiration sifflante

Métabolisme :

- perte d'appétit
- gain de poids

Appareil urinaire :

- pollakiurie
- nycturie

Divers :

- cyanose des membres
- diminution de la libido
- frissons

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques : Il n'existe aucunes données.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Épreuves de laboratoire :

On a signalé la formation d'anticorps antinucléaires, s'accompagnant parfois de symptômes cliniques; le cas échéant, ces manifestations disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement.

Troubles de l'appareil locomoteur ou du tissu conjonctif :

On a fait état de cas de lupus érythémateux disséminé chez des patients recevant un traitement par l'acébutolol.

Après l'arrêt du traitement, cet effet s'est atténué au cours d'une période allant de quelques jours à 4 mois. Compte tenu de ces données, un lien entre le lupus érythémateux disséminé et l'acébutolol ne peut être exclu.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Des cas d'infiltration pulmonaire grave et de complications d'une pneumonite ont été signalés pendant un traitement β -bloquant. On a fait état de cas de pneumonite pendant l'emploi de l'acébutolol.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des réactions croisées attribuables au délogement d'autres médicaments des sites de liaison des protéines plasmatiques sont peu probables en raison du degré de liaison de l'acébutolol (26 %) et du diacétolol aux protéines plasmatiques.

Interactions médicament-médicament

Le choix des interactions médicamenteuses mentionnées dans cette section est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité probable de l'interaction (soit celles découlant des médicaments considérés comme étant contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicamenteuses établies ou prévisibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Remarques
Stimulants α-adrénergiques			
Stimulants α -adrénergiques	É	↑ réponses hypertensives	On a signalé des réponses hypertensives excessives à la suite d'associations d'inhibiteurs β -adrénergiques et de stimulants α -adrénergiques, en particulier ceux qui sont contenus dans les produits contre le rhume et les gouttes nasales à effet vasoconstricteur. Les patients qui reçoivent des β -bloquants doivent être avertis de ce risque.
Anesthésiques			
Cyclopropane Trichloroéthylène	T	↑ risque de dépression du myocarde ↑ risque d'hypotension	Avant une anesthésie générale, il faut avertir l'anesthésiste que le patient prend RHOTRAL® (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires). Si on choisit de poursuivre le traitement, il faut porter une attention particulière lorsqu'on administre des anesthésiques entraînant une dépression du myocarde, comme l'éther, le cyclopropane et le trichloroéthylène. Si on choisit d'interrompre le traitement β -bloquant avant l'intervention chirurgicale, il faut le faire au moins 24 heures au préalable (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Considérations périopératoires). Le maintien du traitement réduit le risque d'arythmie, mais peut par contre augmenter le risque d'hypotension. Si on poursuit le traitement, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre certains anesthésiques. On pourra protéger le patient contre d'éventuelles réactions vagales en lui administrant de l'atropine par voie intraveineuse.
Agents antiadrénergiques			
Clonidine	T	↑ syndrome de sevrage de la clonidine	Si on décide d'interrompre le traitement chez les patients recevant des β -bloquants et de la clonidine en association, il est nécessaire d'interrompre le β -bloquant plusieurs jours avant de supprimer graduellement la clonidine (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Considérations périopératoires). On suppose que l'arrêt de la clonidine en présence d'un blocage β -adrénergique risque d'exacerber le syndrome de sevrage de la clonidine, lequel peut se traduire par les manifestations suivantes : céphalées, appréhension, tremblements, douleurs abdominales, sudation, tachycardie et hypertension grave.
Antidépresseurs			
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	T	Hypertension	Il existe un risque théorique que l'administration concomitante d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase et de doses élevées d'un β -bloquant, même s'il s'agit d'un agent qui se lie sélectivement aux récepteurs cardiaques, provoque une hypertension.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Remarques
Antagonistes du calcium			
Chlorhydrate de vérapamil Chlorhydrate de diltiazem Maléate de diltiazem	T	Hypotension Bradycardie Anomalies de la conduction Insuffisance cardiaque	RHOTRAL [®] ne doit pas être utilisé en même temps que le chlorhydrate de vérapamil ni avant plusieurs jours suivant la fin du traitement par ce médicament (et inversement). Il faut l'utiliser avec beaucoup de prudence en association avec d'autres antagonistes du calcium, notamment le chlorhydrate de diltiazem et le maléate de diltiazem.
Agents entraînant la déplétion des stocks de catécholamines			
Agents entraînant la déplétion des stocks de catécholamines	T	↑ effets antihypertensifs et antiangineux de l'acébutolol	Les médicaments comme la réserpine, qui entraînent une déplétion périphérique des stocks de catécholamines, peuvent avoir un effet de synergie additive lorsqu'on les administre en même temps que les agents β-bloquants. Les patients traités par une association de RHOTRAL [®] et d'un agent entraînant la déplétion des stocks de catécholamines doivent donc faire l'objet d'une stricte surveillance des symptômes possibles de bradycardie ou d'hypotension prononcée qui peuvent se présenter sous la forme de vertiges, de syncope ou d'état présyncopal ainsi que d'hypotension orthostatique, sans tachycardie compensatoire.
Antiarythmiques de classe I			
Disopyramide Amiodarone	T	effet inotrope négatif ↑ du temps de conduction auriculaire	Les antiarythmiques de classe I, comme la disopyramide (Rythmodan [®]) et l'amiodarone, peuvent prolonger le temps de conduction auriculaire et entraîner un effet inotrope négatif lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec des β-bloquants.
Digitaliques			
Digoxine	É	Bradycardie grave	Il arrive que l'emploi concomitant de digoxine et d'un β-bloquant engendre une bradycardie grave.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)			
AINS	T	↓ effets antihypertensifs de l'acébutolol	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont susceptibles d'atténuer les effets antihypertensifs des β-bloquants.
Autres médicaments			
Bronchodilatateurs sympathomimétiques et xanthine	T	↓ bronchodilatation	L'acébutolol peut s'opposer aux effets bronchodilatateurs des agents sympathomimétiques et de la xanthine.
Barbituriques Phénothiazines Antidépresseurs tricycliques Autres antihypertenseurs	T	↑ effets hypotensifs de l'acébutolol	L'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques, de barbituriques et de phénothiazines, de même que d'autres antihypertenseurs, peut intensifier les effets hypotensifs des β-bloquants.

Légende : É = étude de cas; T= théorique

Aucune interaction significative n'a été signalée entre RHOTRAL[®] et l'hydrochlorothiazide, l'hydralazine, la sulfapyrazone, les contraceptifs oraux, la tolbutamide ou la warfarine.

Interactions médicament-aliment

L'ingestion de nourriture n'a pas d'effet significatif sur l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de RHOTRAL[®], mais elles diminuent légèrement la vitesse d'absorption et la concentration maximale (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption).

Interaction médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucune interaction visant les épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut modifier la posologie de RHOTRAL[®] (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) lorsqu'une des situations suivantes s'applique :

- présence d'hypertension;
- présence d'angine de poitrine;
- emploi chez des personnes âgées;
- emploi chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie de RHOTRAL[®] (chlorhydrate d'acébutolol) doit toujours être ajustée selon les besoins individuels de chaque patient, en respectant les grandes lignes suivantes.

Hypertension :

RHOTRAL[®] est généralement administré en association avec d'autres antihypertenseurs, en particulier, les diurétiques thiazidiques, mais il peut également être utilisé seul (voir la section INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). Le traitement par RHOTRAL[®] doit être amorcé à la dose de 100 mg, 2 fois par jour. S'il n'y a pas de réponse appropriée après 1 semaine, la posologie peut être portée à 200 mg, 2 fois par jour. Dans certains cas, la posologie quotidienne peut demander des augmentations additionnelles de 100 mg, 2 fois par jour, à intervalles d'au moins 2 semaines, jusqu'à un maximum de 400 mg, 2 fois par jour.

La dose d'entretien est comprise entre 400 et 800 mg par jour.

Lorsqu'une dose quotidienne de 400 mg ou moins permet d'obtenir une réponse satisfaisante, il est possible d'administrer la dose quotidienne totale en une seule fois, le matin. Au-dessus de 400 mg, la dose quotidienne doit être divisée en 2 prises égales.

Angine de poitrine :

La dose initiale est de 200 mg, 2 fois par jour. Si aucune réponse satisfaisante n'a été obtenue après 2 semaines, la posologie doit être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg, 2 fois par jour.

Dans le traitement de l'angine de poitrine, la dose d'entretien habituelle varie entre 200 et 600 mg par jour, administrés en 2 prises.

Chez les patients stabilisés avec 400 mg par jour, on peut essayer une posologie d'entretien plus faible, de 100 mg administrés 2 fois par jour.

Patients âgés :

Les patients âgés voient la biodisponibilité de RHOTRAL[®] multipliée par 2 et peuvent donc avoir besoin de doses d'entretien plus faibles.

Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique :

La dose quotidienne de chlorhydrate d'acébutolol doit être réduite de 50 % lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min et de 75 % lorsqu'elle est inférieure à 25 mL/min (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

RHOTRAL[®] et son métabolite sont dialysables.

SURDOSAGE

Symptômes : En cas de surdosage d'un β -bloquant, les signes les plus courants sont les suivants : bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie, choc cardiogénique, bloc auriculoventriculaire, anomalies de la conduction, œdème pulmonaire, altération de l'état de conscience et, rarement, hyperkaliémie. On a fait état de cas de bronchospasme lors d'un surdosage d'acébutolol.

Traitement : En cas de surdosage, il faut avant tout interrompre le traitement par RHOTRAL[®] (chlorhydrate d'acébutolol) et mettre le patient en observation (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Au besoin, on peut envisager les mesures thérapeutiques suivantes :

1. Bradycardie ou hypotension excessive : Administrer sans tarder 1 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse. Si cette dose ne suffit pas, la faire suivre d'une perfusion intraveineuse lente d'isoprénaline (5 μ g/minute) sous surveillance constante jusqu'à l'obtention d'une réponse. Dans les cas graves d'auto-intoxication caractérisée par un collapsus circulatoire ne répondant pas à l'atropine ni aux catécholamines, l'injection intraveineuse de glucagon (de 10 à 20 mg) peut permettre une amélioration considérable de

l'état du patient. Si la bradycardie s'aggrave, on peut recourir à la stimulation cardiaque. L'emploi judicieux de vasopresseurs, de diazépam, de phénytoïne, de lidocaïne, de digoxine ou de bronchodilatateurs pourra être envisagé, selon le tableau clinique du patient.

2. Bradycardie : Atropine ou autre produit anticholinergique.
3. Bloc cardiaque (2^e ou 3^e degré) : Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.
4. Insuffisance cardiaque congestive : Traitement classique.
5. Hypotension (selon les facteurs associés) : En plus de l'atropine et de la digitaline, on peut utiliser l'épinéphrine, de préférence à l'isoprotérénol ou à la norépinéphrine (voir les précautions relatives à l'utilisation d'épinéphrine chez les patients traités par un β -bloquant).
6. Bronchospasme : Aminophylline ou isoprotérénol.
7. Hypoglycémie : Glucose par voie intraveineuse.

RHOTRAL[®] et son principal métabolite sont dialysables.

On ne doit pas oublier que RHOTRAL[®] est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et que, de ce fait, il faut s'attendre à employer de fortes doses d'isoprotérénol pour inverser une bonne partie des effets des surdoses de RHOTRAL[®]. Il ne faut cependant pas négliger les complications dues à un excès d'isoprotérénol.

En présence d'un surdosage présumé, on doit communiquer avec un centre antipoison.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

RHOTRAL[®] (chlorhydrate d'acébutolol) est un inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques. Les études effectuées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal montrent que le produit a un effet électif sur les récepteurs β_1 situés principalement sur le muscle cardiaque. Cet effet électif n'est cependant pas absolu et, à fortes doses, l'acébutolol inhibe les récepteurs β_2 situés principalement dans les musculatures bronchique et vasculaire.

Ses effets périphériques consistent en une réduction de la fréquence cardiaque, surtout à l'effort, et une baisse de la tension artérielle chez les sujets hypertendus. RHOTRAL[®] et son métabolite tout aussi actif, le diacétolol, exercent une activité antiarythmique et possèdent également une activité agoniste partielle (ou activité sympathomimétique intrinsèque). L'activité sympathomimétique intrinsèque de RHOTRAL[®] a été démontrée par la tachycardie provoquée par l'administration intraveineuse de cet agent chez des rats pauvres en catécholamines. L'effet stabilisateur de RHOTRAL[®] sur la membrane ne s'est pas manifesté aux doses indiquées pour son emploi clinique. L'activité sympathomimétique intrinsèque de RHOTRAL[®] a été observée chez l'être humain, comme en témoigne une baisse de la fréquence cardiaque au repos légèrement plus faible (d'environ 3 battements/minute) que celle associée à des doses

équivalentes d'autres β -bloquants, comme le propranolol, le métoprolol ou l'aténolol. Cette propriété fait en sorte de maintenir une certaine stimulation des récepteurs bêta.

RHOTRAL[®] inhibe les effets déclenchés par une stimulation excessive des catécholamines en situation de stress, laquelle donne lieu à une augmentation de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique, ainsi que de la vitesse et de l'amplitude des contractions myocardiques. Ce faisant, il réduit les besoins du myocarde en oxygène, ce qui peut représenter un important facteur dans le mécanisme de l'action antiangineuse.

L'inhibition de la libération de rénine par le rein et l'inhibition des centres vasomoteurs sont au nombre des autres facteurs pouvant intervenir dans le mécanisme de l'effet antihypertensif.

RHOTRAL[®] sert au traitement de l'hypertension et/ou au traitement prolongé de l'angine de poitrine. Le mécanisme de l'effet antiangineux n'a pas été élucidé. Un facteur important peut être la réduction des besoins du myocarde en oxygène par blocage des élévations provoquées par les catécholamines du rythme cardiaque, de la tension artérielle systolique ainsi que de la vitesse et de l'amplitude des contractions myocardiques.

Pharmacocinétique

Absorption : Après son administration par voie orale, l'acébutolol est absorbé rapidement et presque en totalité par le tube digestif (90 %).

L'ingestion de nourriture n'a pas d'effet significatif sur l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de RHOTRAL[®] (réduction moyenne = 6 %), mais elle diminue légèrement la vitesse d'absorption et la concentration maximale (réduction moyenne de la C_{max} = 10 %).

La demi-vie d'élimination plasmatique de RHOTRAL[®] à l'état de jeûne est d'environ 3 à 4 heures et celle de son métabolite, le diacétolol, est comprise entre 8 et 13 heures. Le temps nécessaire pour que RHOTRAL[®] atteigne son pic de concentration est de 2,5 heures, tandis qu'il est de 3,5 heures pour le diacétolol, après administration orale.

Entre les limites de 200 et de 400 mg de produit administré par voie orale en une seule fois, la cinétique est proportionnelle à la dose. Cependant, cette linéarité n'est plus observée à fortes doses, probablement en raison de la saturation des sites de biotransformation dans le foie. De plus, après administration de doses multiples, on observe également un manque de linéarité qui correspond à une augmentation de l'aire sous la courbe d'environ 100 % par rapport à la posologie unidose.

Distribution : RHOTRAL[®] a une faible affinité de liaison avec les protéines plasmatiques (environ 26 %). Enfin, RHOTRAL[®] ainsi que son métabolite, le diacétolol, sont relativement hydrophiles; c'est pourquoi on ne peut en détecter que des quantités minimales dans le liquide céphalorachidien.

Métabolisme : RHOTRAL[®] subit dans le foie d'importantes biotransformations de premier passage, avec une biodisponibilité absolue d'environ 40 % pour la molécule mère. Un métabolite important, un dérivé N-acétylé (diacétolol), se forme rapidement. Ce métabolite est d'activité égale

à celle de RHOTRAL[®]. Par conséquent, ce phénomène de premier passage n'atténue pas l'action thérapeutique de RHOTRAL[®].

Excrétion : Entre les limites de 200 et de 400 mg de produit administré par voie orale en une seule fois, l'élimination du produit est d'environ 30 à 40 % par voie rénale et de 50 à 60 % par voie non rénale, chiffres qui comprennent l'excrétion dans la bile et le passage direct à travers la paroi intestinale.

Populations particulières et états pathologiques

Sexe : Aucune donnée disponible

Race : Aucune donnée disponible

Insuffisance hépatique : Aucune donnée disponible

Insuffisance rénale : Le chlorhydrate d'acébutolol est excrété par l'intermédiaire du tube digestif, mais son métabolite actif, le diacétolol, est éliminé principalement par le rein. Il existe une relation linéaire entre la clairance rénale du diacétolol et la clairance de la créatinine. La dose quotidienne de RHOTRAL[®] doit être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Polymorphisme génétique : Aucune donnée disponible

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RHOTRAL[®] à 100 mg est offert en flacons de 100 et de 500 unités. Comprimés pelliculés, de couleur blanc à blanc cassé, en forme de bouclier, portant sur une face le sigle « rPr » sur un cœur, et sur l'autre face « RHOTRAL[®] » et « 100 » de part et d'autre d'un trait de séparation.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, Opadry II Blanc Y-22-7719, phosphate de calcium dibasique, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium, talc.

RHOTRAL[®] à 200 mg est offert en flacons de 100 et de 500 unités. Comprimés pelliculés, de couleur bleue, en forme de bouclier, portant sur une face le sigle « rPr » sur un cœur, et sur l'autre face « RHOTRAL[®] » et « 200 » de part et d'autre d'un trait de séparation.

Ingrédients non médicinaux : AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, Opadry II Blanc Y-22-7719, phosphate de calcium dibasique, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium, talc.

RHOTRAL[®] à 400 mg est offert en flacon de 100 unités. Comprimés pelliculés, de couleur blanc à blanc cassé, en forme de bouclier, portant sur une face le sigle « rPr » sur un cœur, et sur l'autre face « RHOTRAL[®] » et « 400 » de part et d'autre d'un trait de séparation.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, dioxyde de silice colloïdal, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, méthylcellulose, Opadry II Blanc Y-22-7719, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium, talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

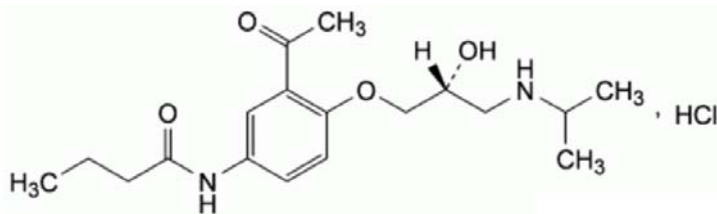
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate d'acébutolol
Nom chimique : chlorhydrate de *N*-[3-acétyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]butanamide

Teneur : de 99,0 à 101,0 % (substance sèche)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{29}ClN_2O_4$ et 372,9 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou quasi blanche, très soluble dans l'eau et l'éthanol (96 %), très légèrement soluble dans l'acétone et le dichlorométhane
Le point de fusion est d'environ 143 °C.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Action sur l'appareil cardiovasculaire

L'administration de chlorhydrate d'acébutolol au chat et au chien a montré qu'à faibles doses, ce produit bloque la tachycardie provoquée par l'isoprotérénol (action chronotrope). Des doses plus élevées sont nécessaires pour bloquer l'hypotension produite par l'isoprotérénol. Des résultats analogues ont été notés chez le chat et le cobaye anesthésiés.

Des doses de 5 mg par voie intraveineuse et de 100 mg par voie orale ont bloqué la tachycardie produite par l'isoprotérénol chez l'être humain. L'action de l'isoprotérénol sur le volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) n'a pas été modifiée.

Par contre, on a observé une inhibition liée à la dose de la tachycardie réflexe à l'orthostatisme passif ainsi que de la tachycardie produite par la nitroglycérine. Enfin, le chlorhydrate d'acébutolol a considérablement abaissé l'hypertension et la tachycardie provoquées par l'exercice.

Chez le chien anesthésié, de fortes doses (10-20 mg/kg) de chlorhydrate d'acébutolol administrées en perfusion lente ont entraîné un allongement de l'intervalle PR et une baisse du rapport dP/dt.

Chez l'être humain, le chlorhydrate d'acébutolol administré par voie orale ou intraveineuse provoque généralement une réduction liée à la dose du rythme cardiaque, de l'index cardiaque, du rapport dP/dt (contractilité du ventricule gauche) et du débit cardiaque. On n'a noté que peu ou pas d'effet sur la tension artérielle, la résistance vasculaire périphérique ou les fonctions pulmonaires (VEMS et CV).

À faibles doses (0,05-0,5 mg/kg), le chlorhydrate d'acébutolol inhibe les arythmies d'induction sympathique chez plusieurs espèces. À fortes doses intraveineuses ou orales, l'acébutolol a une action efficace sur les arythmies produites par l'ouabaïne (chien anesthésié et lapin conscient). Chez le chien, les arythmies ventriculaires provoquées par ligature coronarienne sont réduites par le chlorhydrate d'acébutolol.

Chez l'être humain, des études d'électrophysiologie ont montré une prolongation du temps de conduction auriculoventriculaire, tandis que le nœud auriculoventriculaire devenait plus réfractaire, sans que se modifie de façon significative le temps de récupération du nœud sinusal, la période réfractaire des oreillettes ou la vitesse de conduction HIS-ventriculaire.

Chez 3 modèles d'animaux, on a démontré une action stabilisante de membrane. Mais, aux doses utilisées en clinique, cette action du chlorhydrate d'acébutolol ne s'est pas manifestée.

Une activité sympathomimétique intrinsèque a été démontrée par la tachycardie provoquée par l'administration intraveineuse du produit chez des rats pauvres en catécholamines.

Action sur la fonction pulmonaire

L'action d'une dose orale unique de 100 ou de 200 mg de chlorhydrate d'acébutolol sur la résistance des voies aériennes (VEMS et CV) a été évaluée chez 15 patients atteints d'asthme bronchique. Le débit maximal a été mesuré chez 9 de ces patients. Aucun bronchodilatateur n'a été employé.

Le produit n'a pas montré d'effet significatif sur l'un des tests de fonctionnement pulmonaire. Sur le plan clinique, 1 sujet a développé un bronchospasme à la dose de 100 mg, mais pas à la dose de 200 mg.

Lors d'une autre étude, des doses uniques de 300 mg ont été administrées à des patients atteints d'asthme bronchique. Aucun bronchodilatateur n'a été utilisé. On n'a pas noté de différence significative du VEMS (la réduction moyenne du VEMS suivant l'administration d'acébutolol a été de 180 mL), mais la conductance aérienne spécifique (SC_{AW}) a été réduite (réduction moyenne = 9 unités).

Action sur la rénine plasmatique

Le chlorhydrate d'acébutolol a entraîné une baisse significative de la rénine plasmatique chez des patients hypertendus. Cette diminution était en corrélation étroite avec la baisse de tension artérielle.

Action sur la lipolyse et la glycogénolyse

Chez les volontaires sains, le chlorhydrate d'acébutolol n'a pas eu d'action sur le glucose, les triglycérides ou le cholestérol sériques. La libération d'acides gras libres consécutive à l'administration d'isoprotérénol a été inhibée. Enfin, le produit a potentialisé l'hypoglycémie initiale provoquée par l'insuline, mais sans retarder le retour de la normoglycémie.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 3 – Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)	Résultats
Souris	F	i.v.	78	Sédation, convulsions, dépression respiratoire
	M	i.v.	75	
	F	orale	> 2610	
	M	orale	> 2250	
Rat	F	i.v.	120	Sédation, ataxie, dépression respiratoire
	M	i.v.	115	
	F	orale	> 5200	
	M	orale	> 3200	
Chien	M/F	i.v.	> 40 à < 63	Haut-le-cœur, vomissements, ataxie, pouls faible et dépression respiratoire
	M/F	orale	> 150 à < 500	

Toxicité subaiguë et chronique

Tableau 4 – Toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux par dose	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 125 250 500	5 F 5 M	2 semaines	Aucune anomalie
Rat	Orale	0 25 75 225	15 F 15 M	13 semaines	Hypersalivation chez quelques sujets des groupes recevant 75 et 225mg/kg. Dans les groupes à fortes doses, augmentation de la glycémie. Dans le groupe recevant 225 mg/kg, augmentation des phosphatases alcalines. Augmentation relative significative du poids du foie.
Rat	Orale	0 20 60 300	15 F 15 M	26 semaines	Légère perte d'appétit chez les femelles recevant 20 et 300 mg/kg; diminution du gain pondéral chez les femelles recevant 300 mg/kg.
Rat	Orale	0 20 60 300	40 F 40 M	78 semaines	Réduction des activités de toilette, diminution du gain pondéral et de l'appétit dans le groupe recevant 300 mg/kg.

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux par dose	Durée	Résultats
Rat	i.v.	0 2 20	10 F 10 M	4 semaines (5 jours/semaine)	Réduction du culot globulaire et de l'hémoglobine chez les mâles recevant 20 mg/kg. Diminution de la glycémie chez les mâles traités et augmentation du sodium chez les mâles du groupe recevant 20 mg/kg. Augmentation de l'urée et du potassium sérique chez les femelles du groupe recevant 20 mg/kg.
Rat	i.v.	0 5 15 40	10 F 10 M	4 semaines	Les rats recevant 40 mg/kg se sont effondrés dans les 5 secondes suivant la prise; mais ils se sont tous rétablis dans les 2 minutes suivantes. Augmentation du volume d'urine excrétée et du poids de la rate dans le groupe recevant 40 mg/kg. Réaction inflammatoire légère aux sites d'injection.

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux par dose	Durée	Résultats
Chien	Orale	0 15 41 113	3 F 3 M	13 semaines	Hypersalivation et vomissements reliés à la dose. 2 décès dans le groupe recevant 113 mg/kg. Augmentation des ALAT et des ASAT et diminution des taux de protéines dans les groupes recevant 41 et 113 mg/kg. Hyperplasie mammaire chez 2 femelles du groupe recevant 113 mg/kg.
Chien	Orale	0 20 40 110	3 F 3 M	26 semaines	Hypersalivation et vomissements occasionnels à la dose de 110 mg/kg. Les ECG montrent un ralentissement prolongé du rythme cardiaque; certains chiens, à la dose de 40 mg/kg, présentent également une conduction A-V ralentie.

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux par dose	Durée	Résultats
Chien	Orale	0 20 40 110	4 F 4 M	52 semaines	Vomissements occasionnels à toutes les posologies. Sédation et salivation surtout chez les chiens recevant 110 mg/kg. Ralentissement cardiaque prolongé et lié à la dose, et allongement de l'intervalle PR. Augmentation du potassium sérique à 110 mg/kg. À la dose de 110 mg/kg, un chien présente une augmentation des ALAT et des ASAT.
Chien	i.v.	0 2 20	2 F 2 M	4 semaines	Vomissements à la dose de 20 mg/kg. Les groupes traités ont gagné significativement moins de poids que les groupes témoins. Variations sporadiques de l'urée et du potassium sérique.
Chien	i.v.	0 5 30	4 F 4 M	4 semaines	En relation avec la dose, démarche chancelante, haut-le-cœur et vomissements, immédiatement après la prise du produit. Une chienne est morte après administration de la forte dose.

Études de carcinogénicité

Des groupes de rats albinos de la lignée CD F/Crl BR (50 mâles et 50 femelles) ont reçu dans leur nourriture respectivement 0, 100 et 300 mg/kg/jour de chlorhydrate d'acébutolol pendant 78 semaines. On a ensuite interrompu le traitement dans tous les groupes jusqu'à la fin de l'étude (106 semaines). Des groupes de 60 mâles et de 60 femelles de souris CFLP ont reçu 0, 20, 60 et 300 mg/kg/jour du produit pendant 87 semaines dans le cadre d'une étude analogue.

On n'a pas observé de signe manifeste de toxicité. La fréquence des tumeurs chez les animaux traités par le chlorhydrate d'acébutolol n'a pas été plus importante que celle observée chez les animaux témoins.

Le diacétolol, principal métabolite de RHOTRAL[®] chez l'être humain, a fait l'objet d'une étude de carcinogénicité chez le rat de la lignée CD. Des groupes de 85 mâles et 85 femelles ont reçu dans leur alimentation des doses de 100, de 500 ou de 3000 mg/kg/jour pendant 104 semaines; 145 animaux des 2 sexes ont été utilisés comme témoins. Le diacétolol n'a pas démontré de potentiel carcinogène.

RHOTRAL[®] et le diacétolol n'ont également pas montré de potentiel mutagène (test d'Ames).

Études de tératogénicité

A) Acébutolol

Tableau 5 – Études de tératogénicité sur l'acébutolol

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux par dose	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 12 60	16 17 17	Jours 6 à 16 de la gestation	Aucune observation de tératogénicité ni d'embryotoxicité.
Rat	i.v.	0 2 6 18	15 16 15 15	Jours 5 à 17 de la gestation	Aucune observation de tératogénicité ni d'embryotoxicité.
Lapin	Orale	0 12 60	15 16 17	Jours 6 à 16 de la gestation	Aucune observation de tératogénicité ni d'embryotoxicité.
Lapin	i.v.	0 2 6 18	15 14 15 14	Jours 5 à 20 de la gestation	Anomalies fœtales, non notées antérieurement chez la lignée de lapins utilisée, observées aux doses de 6 et de 18 mg/kg : anomalies des côtes, laparoschisis, anomalie du septum ventriculaire, dysplasie du système urogénital et hernie ombilicale.

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux par dose	Durée	Résultats
Lapin	i.v.	0 6 18	11 15 17	Jours 5 à 20 de la gestation	Poids moyen des fœtus en vie significativement réduit, à la dose de 6 mg/kg. Aucune observation de tératogénicité ni d'embryotoxicité.

B) Diacétolol

Tableau 6 – Études de tératogénicité sur le diacétolol

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux par dose	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 50 300 1800	25	Jours 5 à 17 de la gestation	Augmentation non significative de la fréquence des cataractes bilatérales chez les fœtus à la dose de 1800 mg/kg/jour.
Lapin	Orale	0 50 150 450	18 18 18 19	Jours 5 à 20 de la gestation	Augmentation des pertes in utero (baisse de l'appétit et du gain pondéral) à la dose de 450 mg/kg/jour. Aucune observation de tératogénicité.

Études périnatales et postnatales

Tableau 7 – Études périnatales et postnatales sur l'acébutolol

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux par dose	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 50 100 200	20	Du jour 15 de la gestation au jour 12 de la lactation	Les morts postnatales ont été significativement plus nombreuses dans les 3 groupes recevant l'acébutolol (arrêt de la lactation chez quelques femelles). La durée de la gestation a légèrement augmenté.

Études de reproduction

A) Acébutolol

Tableau 8 – Études de reproduction sur l'acébutolol

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux par dose	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 40 240	13 M 13 F	Mâles* Femelles**	Réduction de l'appétit dans le groupe recevant 240 mg/kg et réduction liée à la dose du gain pondéral des rates de la première génération au jour 14 de la gestation. Pas de signe de tératogénicité ni d'effets indésirables sur le comportement maternel, la lactation ou les résultats de la reproduction en général.

* Mâles : pendant 9 semaines avant l'accouplement

** Femelles : pendant 2 semaines avant l'accouplement et pendant la gestation et la lactation (2 générations)

B) Diacétolol

Tableau 9 – Études de reproduction sur le diacétolol

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux par dose	Durée	Résultats
Rat	Orale	0 40 200 1000	30 M 30 F	Mâles* Femelles**	Pas d'influence sur la reproduction ni sur la fertilité

* Mâles : pendant 9 semaines avant l'accouplement

** Femelles : pendant 2 semaines avant l'accouplement et pendant la gestation et la lactation (2 générations)

RÉFÉRENCES

1. Ashton WL. An open, multicentre study of acebutolol in hypertension. *Curr Med Res Opin* 1976;4: 442-454.
2. Ashton WL. Acebutolol (400 mg) given as a single daily dose to hypertensive patients previously stabilized on 400 mg acebutolol daily in divided doses: an open multicentre study. *Curr Med Res Opin* 1978; 5: 347-353.
3. Basil B, Jordan R, Loveless AH, Maxwell DR. Beta-adrenoceptor blocking properties and cardioselectivity of M & B 17,803A. *Br J Pharmacol* 1973;48:198-211.
4. Basil B, Jordan R, Loveless AH, Maxwell DR. A comparison of the experimental anti-arrhythmic properties of acebutolol (M and B 17,803), propranolol and practolol. *Br J Pharmacol* 1974;50:323-333.
5. Biron P, Tremblay G. Acebutolol: basis for the prediction of effect on exercise tolerance. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 333-338.
6. Coleman AJ, Somerville AR. The selective action of beta-adrenoceptor blocking drugs and the nature of beta₁ and beta₂ adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1977; 59: 83-93.
7. Cuthbert MF, *et al.* The effect of M&B 17,803A, a new β -adrenoceptor antagonist, on the cardiovascular responses to tilting and isoprenaline in man. *J Pharmacol (Paris)* 1971; p. 197-198.
8. Fillastre JP, Wolf LM. Results of the treatment of essential arterial hypertension following prolonged (24 months administration of acebutolol). *Nouv Presse Med Suppl* 1975;4: 3282-3286 [français].
9. Gotsman MS, Lewis BS. The treatment of angina pectoris. an objective assessment of oral acebutolol (SECTRAL[®]). *Clin Trials J* 1974;11:80-85.
10. Hansson L. Controlled trial of acebutolol in hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 89-92.
11. Khambatta RB. Patients with angina pectoris: comparison of a new β -receptor blocking agent acebutolol (SECTRAL[®]) and propranolol. *Clin Trials J* 1974; 11: 59-67.
12. Leary WP. Respiratory effects of acebutolol hydrochloride. *S Afr Med J* 1973; 47: 1245-1248.
13. Leary WP, Asmal AC, Williams PC, Marwick B. Treatment of hypertension with single daily doses of acebutolol. *S Afr Med J* 1978; 53: 579-581.

14. Leduc GC, *et al.* The use of oral acebutolol in angina pectoris. *Clin Trials J* 1974; 11: 71-79.
15. Letac B, Fillastre JP, Wolf LM, Safar M. Treatment of arterial hypertension with acebutolol. Double-blind study with placebos. *Nouv Presse Med Suppl* 1975; 4: 3273-3277 [français].
16. MacDonald IA, *et al.* A comparison study of acebutolol, a cardiospecific β -adrenergic blocker, and propranolol in the treatment of angina pectoris. *Curr Ther Res* 1978; 24 p.
17. Roux A, Aubert P, Guedon J, Flouvat B. Study of acebutolol dialysis and pharmacokinetic data in patients with renal insufficiency undergoing hemodialysis. *Nouv Presse Med Suppl* 1975; 4: 3228-3233 [français].
18. Tremblay G, Biron P, Proulx A. Dissociation between clinical and exercise responsiveness to beta-blockade in angina. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978; 16:508-512.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **RHOTRAL**[®]
(chlorhydrate d'acébutolol)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **RHOTRAL**[®] et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **RHOTRAL**[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit **RHOTRAL**[®] pour vous aider à maîtriser votre hypertension (*haute pression*) légère ou modérée. Il se peut que votre médecin vous prescrive **RHOTRAL**[®] en même temps que d'autres médicaments.

RHOTRAL[®] sert aussi à traiter les douleurs à la poitrine (angine) causées par une ischémie du cœur.

Lisez le présent dépliant avec attention. Ce dépliant ne remplace pas les conseils des professionnels de la santé. Votre médecin ou votre pharmacien pourrait vous donner des consignes différentes, selon votre cas particulier. Suivez bien leurs directives. Si vous avez des questions, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien. **Ne décidez pas vous-même de la façon de prendre **RHOTRAL**[®].**

Effets de ce médicament :

RHOTRAL[®] fait partie d'une classe de médicaments appelés *agents bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques*. Ces agents bloquent l'action sur le cœur de certaines substances chimiques qui augmentent la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

Il se peut que vous ne ressentiez aucun effet en prenant **RHOTRAL**[®]. Il est important toutefois de prendre **RHOTRAL**[®] de la façon prescrite par votre médecin.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Il est possible que ce médicament ne vous convienne pas. Avant de le prendre, vous devez parler à votre médecin si vous avez une maladie autre que l'hypertension et/ou des douleurs à la poitrine causées par une maladie du cœur ou si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- vous avez un autre problème médical, surtout une maladie du cœur, une insuffisance cardiaque ou d'autres troubles du cœur ou de la circulation;
- vous avez une tumeur de la glande surrénale;
- vous êtes allergique ou hypersensible à l'acébutolol, à d'autres bêta-bloquants ou à tout autre composant de **RHOTRAL**[®];
- vous souffrez d'hypotension (*basse pression*) ou d'un autre trouble de la circulation sanguine.

Ingrédient actif :

RHOTRAL[®] contient du chlorhydrate d'acébutolol.

Ingrédients non médicinaux importants :

RHOTRAL[®] à 100 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium, Opadry II Blanc Y-22-7719, polyéthylène glycol, povidone et talc.

RHOTRAL[®] à 200 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose de sodium, phosphate de calcium dibasique, AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, stéarate de magnésium, Opadry II Blanc Y-22-7719, polyéthylène glycol, povidone et talc.

RHOTRAL[®] à 400 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, méthylcellulose, Opadry II Blanc Y-22-7719, polyéthylène glycol, povidone, amidon et talc.

Formes posologiques :

Comprimés à 100 mg, à 200 mg et à 400 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser **RHOTRAL[®] (vous pourriez avoir besoin d'une dose plus faible) si :**

- vous effectuez des activités qui demandent de la vigilance, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machinerie, surtout au cours des premières semaines durant lesquelles vous prenez **RHOTRAL**[®]

- ou si votre médecin augmente votre dose;
- vous souffrez de psoriasis;
- vous souffrez d'hyperthyroïdie;
- vous avez une maladie du foie ou du rein;
- vous avez déjà souffert d'insuffisance cardiaque ou avez un problème cardiaque quelconque (p. ex., une maladie du cœur);
- vous avez déjà souffert d'un rétrécissement des voies respiratoires, comme une maladie bronchospastique;
- vous prenez en ce moment d'autres médicaments, prescrits par votre médecin ou non. Cela est très important si vous prenez d'autres médicaments pour abaisser votre tension artérielle, car ils pourraient augmenter les effets de RHOTRAL®;
- vous êtes allergique ou hypersensible à l'acébutolol, à d'autres bêta-bloquants ou à tout autre composant de RHOTRAL®, ou vous avez d'autres allergies connues;
- vous souffrez de diabète ou d'autres problèmes liés à la glycémie (taux de sucre dans le sang);
- **vous êtes enceinte, songez à le devenir ou allaitez.** La prise de RHOTRAL® pendant la grossesse peut vous causer du tort, à vous ou à votre enfant. RHOTRAL® passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter si vous prenez RHOTRAL®;
- vous recevez un traitement pour d'autres maladies par d'autres médecins. Il faut informer ces médecins des médicaments que vous prenez, car certains médicaments interagissent entre eux;
- vous devez subir une chirurgie dentaire ou toute autre chirurgie. Il faut informer votre dentiste ou votre chirurgien du fait que vous prenez RHOTRAL®.

Certaines précautions à prendre :

Gardez RHOTRAL® hors de la vue et de la portée des enfants. Ne prenez jamais ce médicament devant un jeune enfant, car il pourrait vouloir faire comme vous.

Jetez les médicaments non utilisés dont vous n'avez plus besoin de façon sécuritaire. Vous pouvez en jeter de petites quantités dans les toilettes, mais votre pharmacien pourra vous indiquer la façon la plus appropriée de le faire.

Rappel :

L'hypertension peut ne causer aucun symptôme. **C'est pourquoi il est important que vous preniez RHOTRAL® même si vous vous sentez bien.** Pour assurer la maîtrise de votre tension artérielle, il faut qu'une quantité constante de RHOTRAL® soit présente dans votre corps. **Ne cessez pas de prendre RHOTRAL® sans d'abord en parler à votre médecin. Dans certains cas, des effets secondaires graves peuvent se produire si vous cessez de prendre ce médicament de façon soudaine.**

Rappel :

Utilisez RHOTRAL® seulement de la façon prescrite par votre médecin. Tous les médicaments ont des effets bénéfiques et nocifs. Ces effets varient d'un patient à un autre et selon l'état de santé. Ce dépliant vous signale certaines des situations où il est préférable de communiquer avec votre médecin, mais des symptômes inattendus pourraient se produire. Si vous avez des questions ou des préoccupations pendant que vous prenez RHOTRAL®, appelez votre médecin ou votre pharmacien.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec RHOTRAL® ou en modifier les effets. Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez ou prévoyez prendre, pour une raison ou pour une autre, surtout les produits utilisés dans les cas suivants :

- hypertension;
- agitation mentale (agents entraînant la déplétion des stocks de catécholamines, comme la réserpine);
- rhume ou grippe (stimulants alpha-adrénergiques);
- irrégularités du cœur, comme l'arythmie (vérapamil ou autres antagonistes du calcium, disopyramide [Rhythmolan®] ou amiodarone);
- angine ou autres problèmes du cœur (antagonistes du calcium comme le diltiazem ou la digoxine);
- asthme, bronchite, emphysème ou maladie des poumons (bronchodilatateurs sympathomimétiques et xanthine);
- douleur (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] ou clonidine);
- dépression, convulsions, schizophrénie ou troubles psychotiques (antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines et inhibiteurs de la monoamine-oxydase);
- anesthésie (éther, cyclopropane et trichloroéthylène).

Si vous devez subir une chirurgie dentaire ou toute autre chirurgie, dites à votre dentiste ou à votre chirurgien que vous prenez RHOTRAL®.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Pour traiter l'hypertension : Votre médecin établira votre dose en fonction de vos besoins. Il vous expliquera quand et comment prendre RHOTRAL®. Il pourra commencer par une dose de 100 mg, 2 fois par jour, puis l'augmenter, au besoin, jusqu'à la dose maximale. La dose maximale recommandée est de 400 mg, 2 fois par jour. Une fois que le médecin aura observé de bons résultats à une dose donnée, il vous indiquera peut-être de continuer à prendre RHOTRAL® à cette dose. Il pourrait aussi vous prescrire RHOTRAL® en même temps que d'autres médicaments.

Pour traiter les douleurs à la poitrine causées par une maladie du cœur : Votre médecin établira votre dose en fonction de vos besoins. Il vous expliquera quand et comment prendre RHOTRAL®. Il pourra commencer par une dose de 200 mg, 2 fois par jour, puis l'augmenter, au besoin, jusqu'à la dose maximale. La dose maximale recommandée est de 300 mg, 2 fois par jour. Une fois que le médecin aura observé de bons résultats à une dose donnée, il vous indiquera peut-être de continuer à prendre RHOTRAL® à cette dose.

Chez les personnes âgées : Votre médecin établira votre dose en fonction de vos besoins. Il vous expliquera quand et comment prendre RHOTRAL®. On utilise en général des doses moins élevées chez les patients âgés, surtout chez ceux qui ont des troubles du rein.

Chez les patients ayant des troubles du rein ou du foie : Votre médecin établira votre dose en fonction de vos besoins. Il vous expliquera quand et comment prendre RHOTRAL®. On utilise en général des doses moins élevées chez les patients qui ont des troubles du rein.

Ne cessez pas de prendre RHOTRAL® sans d'abord en parler à votre médecin. Dans certains cas, des effets secondaires graves peuvent se produire si vous cessez de prendre ce médicament de façon soudaine.

Surdose :

Si vous avez pris une dose de RHOTRAL® plus élevée que la dose prescrite, communiquez tout de suite avec votre médecin ou un centre antipoison. Ne prenez pas d'autres doses de RHOTRAL®.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de leurs effets bénéfiques, tous les médicaments, y compris RHOTRAL®, peuvent causer des effets

secondaires. Les effets secondaires les plus courants de RHOTRAL® sont la fatigue, l'essoufflement, la difficulté à respirer, une respiration douloureuse, les nausées, les étourdissements, l'hypotension et les éruptions cutanées.

Chez un petit nombre de patients prenant RHOTRAL®, il arrive que d'autres effets secondaires pouvant être graves se produisent.

Ces effets sont les suivants : douleurs aux muscles, à la poitrine ou aux articulations, éruptions cutanées et sécheresse de l'œil. Signalez tout effet secondaire à votre médecin. Il pourra alors décider de changer votre médicament ou d'en réduire la dose.

Si vous ressentez n'importe lequel des effets ou des troubles suivants, consultez votre médecin.

Ne cessez pas de prendre RHOTRAL® sans d'abord en parler à votre médecin. Dans certains cas, des effets secondaires graves peuvent se produire si vous cessez de prendre ce médicament de façon soudaine.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Étourdissements ou perte de conscience, hypotension (<i>basse pression</i>)	√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Sécheresse de l'œil ou éruptions cutanées		√
	Rétrécissement des voies respiratoires (bronchospasme) ou autre trouble des poumons		√
	Nausées	√	
Peu fréquent	Syndrome ressemblant au lupus, y compris douleurs aux articulations, aux muscles ou à la poitrine lorsque vous toussiez ou respirez, difficulté à respirer (essoufflement ou respiration difficile) ou hausse des taux d'anticorps antinucléaires		√
	Insuffisance cardiaque congestive, rythme cardiaque irrégulier, faible fréquence cardiaque ou autres changements relatifs au cœur		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Inflammation des poumons (accompagnée de toux, d'essoufflement, de douleur à la poitrine ou de fièvre) Pneumonie		√
	Augmentation de la sensibilité ou des réactions aux allergènes		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de RHOTRAL[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez RHOTRAL[®] hors de la portée des enfants.

Conservez-le à une température se situant entre 15 et 30 °C.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

À l'aide du Programme Canada Vigilance, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments afin de surveiller leur innocuité. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue au présent médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance:

Numéro de téléphone sans frais: 866-234-2345

Numéro de télécopieur sans frais: 866-678-6789

Site Web : www.santecanada.gc.ca/medeffect

Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Courrier :

**Bureau national de Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des
aliments
Santé Canada
Pré Tunney, I.A. 0701C
Ottawa ON K1A 0K9**

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 14 janvier 2009.