

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Mylan-Acebutolol (Type S)
(Chlorhydrate d'acébutolol)

COMPRIMÉS DE 100, 200 ET 400 MG

ANTIHYPERTENSEUR ET ANTIANGINEUX

MYLAN PHARMACEUTICALS ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

DATE DE PRÉPARATION : Le 18 juin 2009
DATE DE RÉVISION :

Numéro de Contrôle : 130639

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **Mylan-Acebutolol (Type S)**

(Chlorhydrate d'acébutolol)

Comprimés de 100, 200 et 400 mg

Antihypertenseur et antiangineux

Mode d'action et pharmacologie clinique

Le 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. Il possède une activité agoniste partielle (ou activité sympathomimétique intrinsèque – ISA). Il est utilisé pour traiter l'hypertension et/ou la prophylaxie de l'angine de poitrine.

Le mécanisme de l'effet antihypertensif n'a pas été élucidé. Parmi les facteurs pouvant être impliqués, on retrouve :

- a) la capacité compétitive de réduire la tachycardie provoquée par les catécholamines aux sites récepteur α_{1} du cœur, réduisant ainsi le débit cardiaque;
- b) l'inhibition de la libération de rénine par le rein;

c) l'inhibition des centres vasomoteurs.

Le mécanisme de l'effet antiangineux reste également à élucider. 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.

Le chlorhydrate d'acébutolol est bien absorbé par le tube digestif. Il subit d'importantes biotransformations de premier passage dans le foie, avec une biodisponibilité absolue d'environ 40 % pour la molécule mère. Le principal métabolite, un dérivé N-acétylé (diacétolol), est pharmacologiquement actif. Ce métabolite est d'activité égale à celle du chlorhydrate d'acébutolol. Par conséquent, ce phénomène de premier passage n'atténue pas l'action thérapeutique du chlorhydrate d'acébutolol. L'ingestion de nourriture n'a pas d'effet significatif sur l'aire sous la courbe [ASC] de la concentration plasmatique du chlorhydrate d'acébutolol mais elle diminue légèrement la vitesse d'absorption et la concentration maximale.

La demi-vie d'élimination plasmatique du chlorhydrate d'acébutolol est d'environ 3 à 4 heures et celle de son métabolite, le diacétolol, se situe entre 8 et 13 heures. Le temps nécessaire pour que le chlorhydrate d'acébutolol atteigne son pic de concentration est de 2,5 heures, tandis qu'il est de 3,5 heures pour le diacétolol, après administration orale.

Dans la fourchette posologique de 200 à 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'ASC d'environ 100 % par rapport à la posologie d'une seule dose orale. L'élimination par voie rénale est d'environ 30 à 40 % et, par voie non rénale, de 50 à 60 %, chiffres qui comprennent l'excrétion dans la bile et le passage direct à travers la paroi intestinale.

Le chlorhydrate d'acébutolol a une faible affinité de liaison avec les protéines plasmatiques (environ 26 %). Le chlorhydrate d'acébutolol et son métabolite, le diacétolol, sont relativement hydrophiles, par conséquent, on ne peut en détecter que des quantités minimales dans le liquide céphalorachidien.

L'étude de biodisponibilité a été menée sur des volontaires sains à qui on a administré des comprimés de 400 mg de MYLAN-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol). Le taux et l'ampleur de l'absorption de la molécule mère, l'acébutolol, après une dose unique de 400 mg de MYLAN-ACEBUTOLOL et du produit de référence ont été mesurés et comparés. Les données pharmacocinétiques sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Mylan-Acebutolol (Type S)

(1 X 400 mg)

À partir de données mesurées

PARAMÈTRE	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% C.V.)		RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %
	MYLAN- ACEBUTOLOL Comprimés de 400 mg (Mylan PharmaceuticalsULC) (L) NL095	MONITAN® Comprimés de 400 mg (Wyeth Ayerst, Canada) (L) ICMN-A5	
ASC _T (ng. hr/mL)	3935,47 4069,3 (29,4 %)	3744,29 3873,0 (26,2 %)	105,1 %
ASC _f (ng. hr/mL)	4103,63 4236,0 (28,7 %)	3917,29 4053,2 (26,8 %)	104,8 %
C _{max} (ng /mL)	921,616 1007,45 (58,1 %)	795,912 858,63 (36,8 %)	115,8 %
T _{max} (h)	2,227(35,8 %)	2,409(31,8%)	N/A
T _{1/2} (h)	4,083 (34,1 %)	4,276 (39,2 %)	N/A

pour T_{max} et T_{1/2} les moyennes arithmétiques (% C.V.) sont présentées

Indications et usage clinique

a) HYPERTENSION : Mylan-Acebutolol (Type S) (chlorhydrate d'acébutolol) est indiqué pour les patients atteints d'hypertension légère ou modérée. Il est généralement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement 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, un β -bloquant peut faire partie d'une polychimiothérapie impliquant, généralement, un diurétique et un vasodilatateur.

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

Mylan-Acebutolol (Type S) n'est pas indiqué dans le traitement d'urgence des crises d'hypertension aiguë.

- b) ANGINE DE POITRINE: Mylan-Acebutolol (Type S) est indiqué pour le traitement à long terme des patients qui présentent une angine de poitrine due à une ischémie myocardique.

Contre-indications

Mylan-Acebutolol (Type S) (chlorhydrate d'acébutolol) ne doit pas être administré en présence de :

- 1) bradycardie sinusale,
- 2) bloc auriculoventriculaire de 2^e ou de 3^e degré,
- 3) insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire,
- 4) insuffisance cardiaque congestive,
- 5) choc cardiogénique,
- 6) anesthésie à l'aide d'agents entraînant une dépression du myocarde, p. ex. l'éther.

Mises en garde

a) 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 le chlorhydrate d'acébutolol. Des symptômes similaires ont été observés occasionnellement avec d'autres β -bloquants. En plus d'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 le chlorhydrate d'acébutolol. Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition de ces symptômes, ou si le résultat du test des anticorps antinucléaires est nettement positif. Jusqu'à la disparition des symptômes, les patients doivent être surveillés tant du point de vue clinique que sérologique.

b) Insuffisance cardiaque

La plus grande prudence est de mise lorsqu'on administre Mylan-Acebutolol (Type S) (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. Mylan-Acebutolol (Type S) 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 concomitance.

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

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. Donc, dès le premier signe ou symptôme indiquant une menace de défaillance cardiaque, il faut administrer aux patients un traitement digitalique complet et/ou un diurétique et observer de près leur réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation et un traitement diurétique appropriés, il faut alors interrompre immédiatement le traitement par Mylan-Acebutolol (Type S).

c) Arrêt brusque du traitement par Mylan-Acebutolol (Type S)

Les patients atteints d'angine doivent être avertis de ne pas arrêter brusquement le traitement par Mylan-Acebutolol (Type S). On a signalé des cas d'aggravation prononcée de l'angine, ainsi que d'infarctus du myocarde ou d'arythmie ventriculaire survenant chez des patients angineux, suite à l'arrêt brusque d'un traitement par β -bloquant. Ces deux dernières complications peuvent survenir avec ou sans aggravation de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on envisage d'arrêter d'administrer Mylan-Acebutolol (Type S) à des patients angineux, il faut réduire progressivement la posologie sur une période d'environ deux semaines, tout en observant de près les patients. La même fréquence d'administration

doit être maintenue. Dans des situations plus urgentes, le traitement par chlorhydrate d'acébutolol doit être arrêté progressivement, sous étroite surveillance. 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 Mylan-Acebutolol (Type S), du moins temporairement.

- d) Diverses éruptions cutanées ont été signalées chez des patients qui recevaient des β -bloquants, y compris le chlorhydrate d'acébutolol. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otite et sérosité sclérosante, s'est manifesté avec l'utilisation prolongée d'un β -bloquant (le practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec l'administration de chlorhydrate d'acébutolol ou tout autre médicament semblable. Cependant, les médecins devraient être conscients de la possibilité de telles réactions et devraient interrompre le traitement si ces symptômes se manifestent.
- e) L'emploi du chlorhydrate d'acébutolol 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.
- f) Chez les patients atteints de thyrotoxicose, le risque d'action nuisible résultant d'un traitement à long terme par le chlorhydrate d'acébutolol n'a pas encore été adéquatement évalué. Le chlorhydrate d'acébutolol 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 chlorhydrate d'acébutolol peut être suivie d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

g) Femmes enceintes

Des études de reproduction ont été menées sur des rates et des lapines qui ont reçu des doses de chlorhydrate d'acébutolol allant jusqu'à 60 mg/kg/jour par voie orale et 18 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Dans une des études chez la lapine, le chlorhydrate d'acébutolol 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 n'ont pas été observés lors d'une autre étude où le médicament était administré par voie orale.

Des études ont également été menées sur le diacétolol (principal métabolite du chlorhydrate d'acébutolol 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 à laquelle on observait également une diminution de l'appétit et du gain de poids; on a aussi noté une augmentation non significative de la fréquence des cataractes bilatérales chez des fœtus de rat provenant de femelles ayant reçu 1800 mg/kg/jour.

On ne dispose d'aucune expérience de l'utilisation du chlorhydrate d'acébutolol chez les femmes enceintes; cependant, des études ont montré que l'acébutolol et le diacétolol

traversaient le placenta. Le chlorhydrate d'acébutolol ne doit donc pas être administré aux patientes enceintes. Il ne faut pas administrer du chlorhydrate d'acébutolol aux femmes en âge de procréer à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques potentiels.

h) 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. L'utilisation de l'acébutolol chez les femmes qui allaitent n'est donc pas recommandée.

Précautions

- a) Les patients atteints de maladies bronchospastiques ne doivent pas, de façon générale, recevoir de β -bloquant. Cependant, en raison de sa relative sélectivité β_1 , le chlorhydrate d'acébutolol 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 β_1 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 chlorhydrate d'acébutolol, de préférence divisée en prises multiples, de façon à éviter les fortes concentrations plasmatiques qu'entraîne une posologie à intervalle prolongé.

Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients qui reçoivent un traitement β -bloquant. Chez ces patients, la réaction pourrait 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; tandis que, d'autre part, de telles doses peuvent être associées à 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 tel que l'administration de liquides et de β -agonistes, y compris l'isoprotérénol ou le salbutamol par voie parentérale, pour surmonter le bronchospasme et la norépinéphrine pour corriger l'hypotension.

- b) Le chlorhydrate d'acébutolol 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. Les β -bloquants peuvent masquer les signes et symptômes prémonitoires d'une crise d'hypoglycémie.

- c) Le chlorhydrate d'acébutolol doit être administré avec précaution aux insuffisants rénaux. 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 chlorhydrate d'acébutolol doit être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min.

- d) Personnes âgées : Chez les patients âgés, le chlorhydrate d'acébutolol a été utilisé sans ajustement particulier de la posologie. 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.
- e) La posologie du chlorhydrate d'acébutolol doit être ajustée sur une base individuelle lorsque celui-ci est administré en concomitance avec d'autres antihypertenseurs (voir Posologie et Administration).
- f) Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués à intervalles réguliers pendant un traitement prolongé.
- g) Chirurgie élective ou urgente: La prise en charge des patients traités aux β -bloquants et devant subir une chirurgie élective ou urgente est controversée.

Même si le blocage des récepteurs β -adrénergiques inhibe la capacité du cœur à répondre à des stimuli réflexes à médiation β -adrénergique, l'arrêt brusque d'un traitement par le chlorhydrate d'acébutolol peut entraîner des complications graves (voir MISES EN GARDE). 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, c'est-à-dire électorive, il faut interrompre progressivement le traitement par le chlorhydrate d'acébutolol, en suivant les recommandations du paragraphe 'Arrêt brusque du traitement' (voir MISES EN GARDE). Selon les informations disponibles, tous les effets cliniques et physiologiques des β -bloquants disparaissent 72 heures après l'arrêt du traitement.

En chirurgie d'urgence, du fait que le chlorhydrate d'acébutolol 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.

- h) Enfants: En raison du manque d'éléments d'information sur le traitement des enfants, l'utilisation du chlorhydrate d'acébutolol n'est pas recommandée chez l'enfant.
- i) Interactions médicamenteuses: 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 chlorhydrate d'acébutolol 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.

On a signalé des réponses hypertensives excessives à la suite d'associations d'inhibiteurs β -adrénergiques et de stimulants α -adrénergiques, y compris ceux 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 potentiel.

On n'a observé aucune interaction significative du chlorhydrate d'acébutolol avec la digoxine, l'hydrochlorothiazide, l'hydralazine, le sulfapyrazone, les contraceptifs oraux, le tolbutamide ou la warfarine.

Si on décide d'interrompre le traitement chez les patients recevant des β -bloquants et de la clonidine en traitement combiné, il est nécessaire d'interrompre le β -bloquant plusieurs jours avant de supprimer graduellement la clonidine. 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, (voir également Renseignements d'ordonnance pour la clonidine).

Réactions indésirables

La fréquence des effets indésirables a été établie d'après les essais cliniques réalisés chez 3 090 patients présentant une hypertension, une angine de poitrine ou une arythmie.

Les réactions indésirables les plus graves observées avec l'administration de chlorhydrate d'acébutolol sont l'insuffisance cardiaque congestive, une bradycardie grave ou des bronchospasmes, qui se sont manifestés chez moins de 1 % des patients.

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées sont la fatigue (4 %), la dyspnée (2,5 %), la nausée (2 %), les étourdissements (2 %), l'hypotension (1 %) et les éruptions cutanées (1 %).

Les réactions indésirables, regroupées par système, sont les suivantes :

Appareil cardiovasculaire

- Insuffisance cardiaque congestive (voir Mises en garde)
- Effets secondaires à une diminution du débit cardiaque : vertiges, sensation de tête légère et hypotension orthostatique
- Bradycardie grave
- Allongement de l'intervalle PR
- Bloc auriculoventriculaire du 2^e et 3^e degré
- Pause sinusale
- Palpitations

- Douleur thoracique
- Extrémités froides
- Phénomène de Raynaud
- Bouffées vasomotrices
- Douleur aux jambes
- Œdème

Systeme nerveux central

- Mal de tête (céphalée)
- Étourdissements
- Dépression mentale
- Fatigue
- Somnolence
- Sensation de tête légère
- Anxiété
- Acouphènes
- Faiblesse
- Confusion
- Rêves d'apparence réelle
- Paresthésie
- Insomnie

Appareil digestif

- Nausée et vomissements
- Brûlures d'estomac
- Indigestion
- Flatulence
- Douleur abdominale
- Diarrhée
- Constipation

Appareil respiratoire

- Dyspnée
- Toux
- Essoufflement
- Respiration sifflante
- Bronchospasme

Réactions allergiques et dermatologiques (voir Mises en garde)

- Urticaire
- Prurit
- Sudation
- Dermatite exfoliative
- Éruption psoriasiforme

- Syndrome semblable au lupus associé d'arthralgie, de myalgie, de dyspnée et de douleur pleurétique, réversible après l'arrêt du médicament

Oreilles, yeux, nez et gorge

- Vision brouillée et troubles visuels non spécifiques
- Picotement des yeux
- Conjonctivite

Divers

- Gain de poids
- Perte d'appétit
- Diminution de la libido
- Frissons
- Pollakiurie (miction fréquente)
- Nycturie

Épreuves de laboratoire

- À l'occasion, rapports d'augmentations des valeurs des transaminases, des phosphatases alcalines et des déshydrogénases lactiques.
- Tests de présence d'anticorps antinucléaires positifs (voir Mises en garde).

Symptômes et traitement du surdosage

Symptômes de surdosage : Les signes les plus courants en cas de surdosage d'un β -bloquant sont les suivants : bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie.

Traitement de surdosage : En cas de surdosage, il faut d'abord interrompre le traitement par chlorhydrate d'acébutolol et mettre le patient sous observation. De plus, au besoin, on peut envisager les mesures thérapeutiques suivantes :

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

Le chlorhydrate d'acébutolol et son principal métabolite sont dialysables.

On ne doit pas oublier que le chlorhydrate d'acébutolol 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 chlorhydrate d'acébutolol. Il ne faut cependant pas négliger les complications associées à un excès d'isoprotérénol.

Posologie et administration

La posologie de chlorhydrate d'acébutolol doit toujours être ajustée selon les besoins individuels de chaque patient, en respectant les grandes lignes suivantes :

Hypertension :

Le chlorhydrate d'acébutolol est généralement administré en association avec d'autres antihypertenseurs, en particulier, les diurétiques thiazidiques, mais il peut également être utilisé seul (voir Indications).

Le traitement par chlorhydrate d'acébutolol doit être amorcé à la dose de 100 mg, 2 fois par jour. S'il n'y a pas de réponse adéquate après 1 semaine, la posologie peut être portée à 200 mg, 2 fois par jour. Dans certains cas, la posologie quotidienne peut nécessiter 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 se situe entre 400 et 800 mg par jour. Les patients qui présentent une réponse satisfaisante avec une dose quotidienne de 400 mg ou moins peuvent prendre la dose quotidienne totale en une seule fois, le matin. Les doses supérieures à 400 mg par jour doivent diviser la dose en deux 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.

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

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

Chez les personnes âgées :

Les patients âgés voient la biodisponibilité multipliée par deux, ou à peu près, et peuvent donc avoir besoin de doses d'entretien plus faibles.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique :

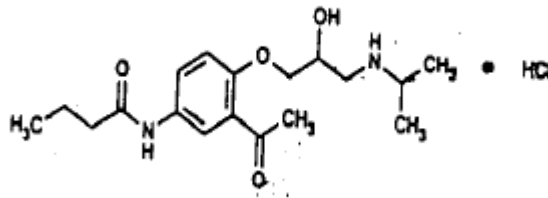
La dose quotidienne de chlorhydrate d'acébutolol doit être réduite de 50 % lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min et de 75 % lorsqu'elle est inférieure à 25 mL/min (voir Précautions).

Le chlorhydrate d'acébutolol et son principal métabolite sont dialysables.

Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune	chlorhydrate d'acébutolol
Nom chimique	chlorhydrate de N-[3-acétyl-4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]butanamide
Formule chimique	$C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$
Formule développée	



et énantiomère

Masse moléculaire	372,89
Aspect physique	Poudre cristalline de blanche à légèrement jaunâtre; inodore et insipide.
Solubilité	Très soluble dans l'eau.
Valeur pKa	9,46 (0,3 g dans un mélange de 60 mL d'eau et de 10 mL d'éthanol)
Point de fusion	141-145°C.

Composition (Ingrédients non médicinaux) :

Chaque comprimé contient : amidon de maïs, povidone K 30, eau purifié, cellulose microcristalline, talc, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, Opadry Blanc OY-LS-28908*.

(Le comprimé de 200 mg est enrobé de Opadry Bleu OY-50945**)

* L'enrobage blanc contient : dioxyde de titane, lactose, H.P.M.C. 2910 15cP, polyéthylène glycol 4000, H.P.M.C. 2910 3cP, H.P.M.C. 2910 5OcP.

** L'enrobage bleu contient également : Laque FCF bleu brillant

Stabilité et conservation

Conserver à 15 - 30°C, à l'abri de la lumière.

Formes posologiques disponibles

Mylan-Acebutolol (Type S) 100 mg : comprimés en forme de bouclier, enrobés d'une pellicule blanche, gravés « AC/100 » d'un côté et « G » de l'autre. Disponibles en flacons de 100 et de 500.

Mylan-Acebutolol (Type S) 200 mg : comprimés en forme de bouclier, enrobés d'une pellicule bleue, gravés « AC/200 » d'un côté et « G » de l'autre. Disponibles en flacons de 100 et de 500.

Mylan-Acebutolol (Type S) 400 mg : comprimés en forme de bouclier, enrobés d'une pellicule blanche, gravés « AC/400 » d'un côté et « G » de l'autre. Disponibles en flacons de 100.

Pharmacologie

Effets 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). De plus fortes doses sont nécessaires pour bloquer l'hypotension produite par l'isoprotérénol. Des résultats similaires 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'homme. L'action de l'isoprotérénol sur le volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) n'a pas été modifiée. 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. 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. Les fortes doses intraveineuses ou orales d'acébutolol sont efficaces sur les arythmies produites par l'ouabaïne (chien anesthésié et lapin conscient). Les arythmies ventriculaires provoquées par ligature coronarienne chez le chien sont réduites par le chlorhydrate d'acébutolol.

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

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

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

Effet sur la fonction pulmonaire

L'effet sur la résistance des voies aériennes (VEMS et CV) d'une dose orale unique de 100 ou de 200 mg de chlorhydrate d'acébutolol a été évalué 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 médicament n'a pas montré d'effet significatif sur aucun 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.

Dans 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, mais la conductance aérienne spécifique (SC_{AW}) a été réduite. Lorsque, par la suite, on a administré de l'isoprotérénol, la réponse du bronchodilatateur (hausse du VEMS) était également réduite.

Effet 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.

Effet sur la lipolyse et la glycogénolyse

Chez les volontaires sains, le chlorhydrate d'acébutolol n'a pas affecté les valeurs sériques du glucose, des triglycérides ou du cholestérol. La libération d'acides gras libres consécutive à l'administration d'isoproterenol a été inhibée. Le médicament a potentialisé l'hypoglycémie initiale provoquée par l'insuline, mais n'a pas retardé le retour de la normoglycémie.

Toxicologie

Toxicité aiguë

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMIN.	LD ₅₀ (mg/mL)	OBSERVATIONS
Souris	F	I.V.	78	Sédation, convulsion, dépression respiratoire.
	M	I.V.	75	
	F	Orale	> 2,610	
	M	Orale	> 2,250	
Rats	F	I.V.	120	Sédation, ataxie, dépression respiratoire.
	M	I.V.	115	
	F	Orale	5,200	
	M	Orale	3,200	
Chiens	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

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE mg/kg/jour	# D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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 à 75 et 225mg/kg. Augmentation de la glycémie dans les groupes à fortes doses. Augmentation des phosphatases alcalines dans le groupe à 225 mg/kg. Augmentation significative du poids relatif du foie.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE mg/kg/jour	# D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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 aussi 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 toilettage, diminution du gain pondéral et de la consommation d'aliments dans le groupe à 300 mg/kg.
Rat	I.V.	0 2 20	10 F 10 M	4 semaines (5 jour/ semaine)	Réduction du culot globulaire et de l'hémoglobine chez les mâles à 20 mg/kg. Diminution de la glycémie chez les mâles traités et augmentation du sodium chez les mâles du groupe à 20 mg/kg. Augmentation de l'urée et du potassium sérique chez les femelles du groupe à 20 mg/kg.
Rat	I.V.	0 5 15 40	10 F 10 M	4 semaines	Les rats à 40 mg/kg se sont effondrés dans les 5 secondes suivant la prise; mais se sont tous rétablis dans les 2 minutes suivantes. Augmentation du volume d'urine excrété et du poids de la rate dans le groupe à 40 mg/kg. Réaction inflammatoire légère aux sites d'injection.
Chien	Orale	0 15 41 113	3 F 3 M	13 semaines	Hypersalivation et vomissements reliés à la dose. Deux décès à 113 mg/kg. Augmentation des SGOT SGPT et diminution des taux de protéines dans les groupes à 41 et 113 mg/kg. Hyperplasie mammaire chez 2 femelles à 113 mg/kg.
Chien	Orale	0 20 40 110	3 F 3 M	26 semaines	Hypersalivation et vomissements occasionnels à 110 mg/kg. Les ECG montrent un ralentissement prolongé du rythme cardiaque; certains chiens, à 40 mg/kg, présentaient également une conduction A-V ralentie.
Chien	Orale	0 20 40 110	4 F 4 M	52 semaines	Vomissements occasionnels à toutes les doses. 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. Un chien présentait également une augmentation des SGPT et SGOT à 110 mg/kg.
Chien	I.V.	0 2 20	2 F 2 M	4 semaines	Vomissements à 20 mg/kg. Les groupes traités ont pris significativement moins de poids que les témoins. Variations sporadiques de l'urée et du potassium sérique.
Chien	I.V.	0 5 30	4 F 4M	4 semaines	Démarche chancelante, haut-le-cœur et vomissements liés à la dose, suivant la prise. Une chienne est morte à la forte dose.

Études de carcinogénicité

Des groupes de rats albinos, dont 50 mâles et 50 femelles, de la lignée CD F/Crl BR ont reçu, dans leur nourriture, respectivement 0, 100 et 300 mg/kg/jour de chlorhydrate d'acébutolol pendant 78 semaines. Tous les groupes ont ensuite interrompu le traitement dans jusqu'à la fin de l'étude qui se terminait à 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 médicament pendant 87 semaines dans le cadre d'une étude similaire.

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 du chlorhydrate d'acébutolol chez l'homme, 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, pendant 104 semaines, des doses de 100, de 500 ou de 3000 mg/kg/jour; 145 animaux des 2 sexes ont été utilisés comme témoins. Aucun potentiel carcinogène n'a été observé.

Le chlorhydrate d'acébutolol et le diacétolol n'ont également pas démontré de potentiel mutagène (test d'Ames).

Études de tératogénicité

a) Acébutolol

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE mg/kg/jour	# D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat	Orale	0 12 60	16 17 17	Jours 6-16 de la gestation	Aucune observation de tératogénicité ni d'embryotoxicité.
Rat	I.V.	0 2 6 18	15 16 15 15	Jours 5-17 de la gestation	Aucune observation de tératogénicité ni d'embryotoxicité.
Lapin	Orale	0 12 60	15 16 17	Jours 6-16 de la gestation	Aucune observation de tératogénicité ni d'embryotoxicité.
Lapin	I.V.	0 2 6 18	15 14 15 14	Jours 5-20 de la gestation	Anomalies fœtales, non observées au préalable chez la lignée de lapins utilisée, observées à 6 et à 18 mg/kg : anomalies des côtes, laparoschisis, anomalie du septum ventriculaire, dysplasie du système urogénital et hernie ombilicale.
Lapin	I.V.	0 6 18	11 15 17	Jours 5-20 de la gestation	Poids moyen des fœtus en vie significativement réduit à 6 mg/kg. Aucune observation de tératogénicité ni d'embryotoxicité.

b) Diacétolol

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE mg/kg/jour	# D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat	Orale	0 50 300 1, 800	25	Jours 5-17 de la gestation	Augmentation non significative de la fréquence des cataractes bilatérales chez les fœtus des mères à 1800 mg/kg/jour.
Lapin	Orale	0 50 150 450	18 18 18 19	Jours 5-20 de la gestation	Augmentation des pertes in utero (baisse de la consommation d'aliments et du gain pondéral) à 450 mg/kg/jour. Aucune observation de tératogénicité.

Études périnatales et postnatales

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE mg/kg/jour	# D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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 aussi légèrement augmenté.

Études de reproduction

a) Acébutolol

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE mg/kg/jour	# D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat	Orale	0 40 240	13 M 25 F	Mâles * Femelles **	Réduction de la consommation d'aliments 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.

b) Diacétolol

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE mg/kg/jour	# D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat	Orale	0 40 200 1000	15 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, W.L.
An open, multicentre study of acebutolol in hypertension.
Current Medical Research and Opinion, Vol. 4, No. 6, 1976.
2. ASHTON, W.L.
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.
Current Medical Research and Opinion. Vol. 5, No. 4 1978, pp. 347-3 53.
3. BASIL, B. et al.
 β -adrenoceptor blocking properties and cardioselectivity of M&B 17,803A.
British Journal of Pharmacology, Vol. 48, No. 2, June 1973, pp. 198-211.
4. BASIL, B. et al.
A comparison of the experimental anti-arrhythmic properties of acebutolol (M&B 17, 803A) propranolol and practolol.
British Journal of Pharmacology, Vol. 50, 1974, pp. 323-333.
5. BIRON, P. et al.
Acebutolol: basis for the prediction of effect on exercise tolerance.
Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 19, No. 3, 1976, pp. 333-338.
6. COLEMAN, A.J. et al.
The selective action of β -adrenoceptor blocking drugs and the nature of β_1 and β_2 adrenoceptors.
British J. Pharmac., Vol. 59, 1977, pp. 83-93.
7. CUTHBERT, M.F. 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. de Pharmacologie, Paris, 31 mars, ler et 2 avril 1971, pp. 197-198.
8. FILLASTRE, J.P. et al.
Acebutolol in the treatment of essential hypertension: results after two years administration.
N. Presse Médicale, Vol. 4, No. 46, Suppl. 1975, pp. 3282-86.
9. GOTSMAN, MS. et al.
The treatment of angina pectoris. An objective assessment of oral acebutolol (Sectral). Clin. Trials
J., Vol. 11, No. 3, Suppl. 1974, pp. 80-85.

10. HANSSON, L.
Controlled trial of acebutolol in hypertension.
Eur. J. Clin. Pharmacol., Vol. 12, 1977, pp. 89-92.
11. KHAMBATTA, R.B.
Patients with angina pectoris: comparison of a new β -receptor blocking agent acebutolol (Sectral) and propranolol.
Clin. Trials J., Vol. 11, 1974, pp. 59-67.
12. LEARY, W.P.
Respiratory effects of chlorhydrate d'acébutolol .
S.A. Medical J., Vol. 47, July 2 1st, 1973, pp. 1245-48.
13. LEARY, W.P. et al.
Treatment of hypertension with single daily doses of acebutolol.
South African Medical Journal. Vol. 53, No. 15, April 15, 1978, pp. 579-581.
14. LEDUC, G.C. et al.
The use of oral acebutolol in angina pectoris.
Clin. Trials, J., Vol. 11, No. 3, Suppl. 1974, pp. 711-79.
15. LETAC, B. et al.
Treatment of essential hypertension by acebutolol: double-blind study against placebo. Nouv. Presse Méd, Vol. 4, No. 46, Suppl. 1975, pp. 3273-77.
16. MacDONALD, IA. et al.
A comparison study of acebutolol, a cardiospecific 13-adrenergic blocker, and propranolol in the treatment of angina pectoris.
Current Therapeutic Research. Vol. 24, No. 5, September 1978.
17. ROUX, A. et al.
Study of acebutolol dialysis and pharmacokinetics data concerning patients with renal insufficiency undergoing haemodialysis.
Nouvelle Presse Médicale, Vol. 4, No. 45, Suppl. 1975, pp. 3228-33.
18. TREMBLAY, G. et al.
Dissociation between clinical and exercise responsiveness to 13-blockage in angina.
Int. J. Clin. Pharmacology. Vol. 15, No. 11, 1978, p. 508-5 12.