

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **AVA-ACEBUTOLOL**

**Comprimés d'acébutolol (sous forme de chlorhydrate)**

**Norme Apotex**

**100, 200 et 400 mg**

**Antihypertenseur et antiangineux**

AVANSTRA Inc  
10761-25th street NE, Suite 110.  
Calgary, Alberta, T3N 0A4

Numéro de contrôle : 144984

DATE DE RÉVISION :

Février 18, 2011

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

AVA-ACEBUTOLOL

Comprimés d'acébutolol (sous forme de chlorhydrate)

Norme Apotex

100, 200 et 400 mg

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antihypertenseur et antiangineux

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

L'acébutolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques. Les études animales *in vitro* et *in vivo* ont démontré son affinité préférentielle pour le récepteur adrénérique bêta<sub>1</sub>, situé surtout dans le muscle cardiaque. Toutefois, cette affinité préférentielle n'est pas absolue et, à forte dose, l'acébutolol inhibe également le récepteur adrénérique bêta<sub>2</sub>, situé surtout dans les muscles bronchiques et vasculaires. L'acébutolol est également doté d'activité agoniste partielle (ou ASI : activité sympathomimétique intrinsèque). Il est utilisé dans le traitement de l'hypertension et dans la prophylaxie de l'angine.

Le mécanisme de son effet antihypertenseur n'est pas établi. Les facteurs impliqués pourraient comprendre :

- a) antagonisme compétitif de la tachycardie induite par les catécholamines aux sites récepteurs bêta du cœur, avec réduction du débit cardiaque;
- b) inhibition de la libération de rénine par le rein;
- c) inhibition des centres vasomoteurs;

Le mécanisme de l'effet antiangineux est également incertain. Un facteur important pourrait être une réduction des besoins en oxygène par inhibition des effets des catécholamines sur la

fréquence cardiaque, la tension artérielle (TA) systolique, ainsi que sur la rapidité et l'importance de la contraction myocardique.

Le chlorhydrate d'acébutolol est bien absorbé par le tube digestif. Le médicament subit un important effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité absolue de la molécule mère se limitant à 40 %. Le principal dérivé, un dérivé N-acétylé (le diacétolol) est pharmacologiquement actif. Il est aussi puissant que la molécule mère et, chez le chat, encore plus cardiosélectif que l'acébutolol. L'effet de premier passage n'atténue donc pas les effets thérapeutiques de l'acébutolol. La nourriture n'affecte pas significativement la SSC de l'acébutolol, malgré une baisse légère de la vitesse d'absorption et du pic sérique.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'acébutolol avoisine 3-4 heures, alors que celle du dérivé diacétolol se situe entre 8 et 13 heures. Après administration orale d'acébutolol, le pic sérique de l'acébutolol est atteint en 2,5 heures, et celui du diacétolol, en 3,5 heures.

La pharmacocinétique d'une dose unique est linéaire dans la fourchette de 200 à 400 mg. Toutefois, la linéarité disparaît à forte dose, probablement par saturation des sites de biotransformation hépatique. On observe également une perte de linéarité après doses multiples, dont témoigne une augmentation de  $\approx 100$  % de la SSC, par rapport à la valeur observée après dose unique.

L'élimination s'effectue par voie rénale à  $\approx 30-40$  % et par voie non rénale (dont : excrétion biliaire et passage direct à travers la paroi du tube digestif) à  $\approx 50-60$  %.

L'acébutolol manifeste peu d'affinité pour les protéines plasmatiques (liaison à  $\approx 26$  %). La molécule mère et le diacétolol étant relativement hydrophiles, on n'en détecte que des quantités minimales dans le liquide céphalorachidien (LCR).

#### Biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée a été menée auprès de volontaires sains. La vitesse et le taux d'absorption de l'acébutolol ont été mesurés et comparés après administration à jeun d'une dose orale unique de 400 mg d'AVA-Acébutolol (1 comprimé de 400 mg) ou de Monitan® (1 comprimé de 400 mg). Les résultats sont résumés au tableau suivant :

Acébutolol :

<u>Paramètre</u>	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V.)		Rapport des moyennes (%)
	AVA-Acebutolol 1 x 400 mg	Monitan 1 x 400 mg	
SSC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	3340 3439 (24)	3413 3468 (18)	98,0
SSC <sub>i</sub> (ng•h/ml)	3607 3708 (23)	3668 3725 (18)	98,5
C <sub>max</sub> (ng/ml)	802 839 (30)	847 882 (33)	94,7
T <sub>max</sub> * (h)	2,26 (0,71)	2,32 (0,93)	-
t <sub>½</sub> * (h)	2,91 (0,36)	2,92 (0,49)	-

\* Pour les paramètres T<sub>max</sub> et t<sub>½</sub>, moyenne arithmétique (écart-type).

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

- a) **HYPERTENSION**: AVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) est indiqué dans l'hypertension légère ou modérée, généralement en association avec un autre médicament, particulièrement un diurétique thiazidique. Toutefois, on peut l'essayer en monothérapie comme traitement initial dans les cas où le médecin pense que le traitement devrait être entrepris avec un bêtabloquant plutôt qu'avec un diurétique.

En présence d'hypertension grave, un bêtabloquant peut faire partie d'un traitement associant plusieurs médicaments dont, en général, un diurétique et un vasodilatateur.

On a constaté que l'acébutolol était compatible avec un diurétique ou un vasodilatateur périphérique, l'association étant généralement plus efficace que la monothérapie. Les données limitées sur d'autres antihypertenseurs n'ont pas révélé d'incompatibilité.

AVA-ACEBUTOLOL n'est pas indiqué dans le traitement d'urgence des crises hypertensives.

- b) ANGINE : AVA-ACEBUTOLOL est indiqué dans le traitement à long terme de l'angine résultant de cardiopathie ischémique.

### **CONTRE-INDICATIONS**

AVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) est contre-indiqué en présence de :

- 1) bradycardie sinusale
- 2) bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré
- 3) insuffisance ventriculaire droite par hypertension pulmonaire
- 4) insuffisance cardiaque congestive
- 5) choc cardiogénique
- 6) anesthésiants généraux produisant une dépression myocardique (p. ex. : éther)

### **MISES EN GARDE**

- a) On a observé une augmentation du titre des anticorps antinucléaires (ANA) chez ≈12,5 % des patients sous chlorhydrate d'acébutolol à long terme. On a rapporté de rares cas

(<1 %) de syndrome lupique lors de traitement d'entretien par l'acébutolol. Des symptômes similaires ont été occasionnellement observés avec d'autres bêtabloquants. Les principaux symptômes, outre l'augmentation du titre des ANA, comprenaient : polyarthralgies, myalgies et douleur pleurétique. Les symptômes et l'augmentation du titre des ANA semblent réversibles après arrêt de l'acébutolol. En présence de symptômes ou d'augmentation significative du titre des ANA, il faut mettre fin au traitement et surveiller le patient aux plans clinique et sérologique jusqu'au retour à la normale.

- b) Insuffisance cardiaque : Il faut user de prudence particulière avec AVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) en cas d'antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique étant d'importance vitale pour soutenir la fonction circulatoire, dans l'insuffisance cardiaque congestive, son inhibition par les bêtabloquants risque d'aggraver la baisse de contractilité myocardique et de précipiter une insuffisance cardiaque. AVA-ACEBUTOLOL agit sélectivement sans abolir l'effet inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Toutefois, lors de coadministration de ces deux médicaments, l'effet inotrope positif de la digitale peut être diminué par l'effet inotrope négatif du chlorhydrate d'acébutolol.

Les effets dépresseurs des bêtabloquants et de la digitale sur la conduction AV sont additifs.

En l'absence d'antécédents d'insuffisance cardiaque, une dépression continue du myocarde sur une longue période peut parfois précipiter une insuffisance cardiaque. Il faut donc, aux premiers signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque, digitaliser les patients et/ou leur donner un diurétique, et les surveiller de près. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré le traitement digitalique et diurétique, il faudra immédiatement cesser d'administrer AVA-ACEBUTOLOL.

- c) Arrêt brusque du traitement par AVA-ACEBUTOLOL : Il faut prévenir les angineux de ne pas cesser brusquement de prendre AVA-ACEBUTOLOL. On a rapporté de graves exacerbations d'angine et des cas d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires chez des angineux après arrêt brusque de bêtabloquants. Infarctus et arythmies peuvent survenir même en l'absence d'exacerbation de l'angine. Lorsqu'on prévoit cesser un traitement par AVA-ACEBUTOLOL chez un angineux, il faut donc réduire la posologie graduellement sur environ 2 semaines et surveiller le patient de près. La fréquence d'administration doit être maintenue. En cas d'urgence, il faudra réduire la posologie par étapes et surveiller le patient de plus près. En cas d'aggravation marquée de l'angine ou d'insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de recommencer rapidement à administrer AVA-ACEBUTOLOL, ne serait-ce que temporairement.
- d) On a rapporté divers types d'éruption cutanée et de sécheresse des conjonctives sous bêtabloquants, dont l'acébutolol. Un syndrome grave (syndrome oculomucocutané, dont les signes comprennent : conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otite et sérosité sclérosante) a été rapporté lors de traitement au long cours avec un bêtabloquant (le practolol). Ce syndrome n'a été rapporté ni avec l'acébutolol, ni avec aucun autre bêtabloquant. Les médecins doivent toutefois être conscients du risque possible de telles réactions et doivent mettre fin au traitement si elles se produisent.
- e) Une bradycardie sinusale grave peut survenir sous acébutolol, par suite d'activité vagale non opposée restante après blocage des récepteurs bêta<sub>1</sub>-adrénergiques; le cas échéant, il faut réduire la posologie.
- f) En présence de thyrotoxicose, on n'a pas adéquatement évalué le risque d'effets délétères associés au traitement à long terme par acébutolol. AVA-ACEBUTOLOL pourrait donner une fausse sensation d'amélioration en masquant les signes cliniques

d'hyperthyroïdie persistante ou de ses complications. L'arrêt brutal d'AVA-ACEBUTOLOL pourrait être suivi d'exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, voire de tempête thyroïdienne.

- g) Grossesse : on a mené des études de reproduction sous acébutolol chez le rat et le lapin à raison de  $\leq 60$  mg/kg/jour (p.o.) et de  $\leq 18$  mg/kg/jour (i.v.). Dans une étude sur le lapin sous acébutolol (i.v.), on observait les malformations suivantes : anomalies costales, gastroschisis, communication interventriculaire, dysplasie urogénitale et hernie ombilicale. Ces résultats, non corroborés par une étude intraveineuse subséquente, n'ont pas été observés dans une étude par voie orale.

On a également mené des études sur le diacétolol (principal dérivé de l'acébutolol chez l'humain) à raison de  $\leq 450$  mg/kg/jour p.o. chez le lapin et de  $\leq 1800$  mg/kg/jour p.o. chez le rat. On observait une augmentation significative des pertes après implantation chez les lapines gestantes sous 450 mg/kg/jour, dose associée à une réduction de la consommation de nourriture et du gain pondéral; on observait également une augmentation non significative de l'incidence de cataractes bilatérales chez les fœtus des rates recevant 1800 mg/kg/jour.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'acébutolol dans la grossesse humaine; toutefois, des études ont démontré que l'acébutolol et le diacétolol traversent la barrière placentaire. AVA-ACEBUTOLOL ne doit pas être donné durant la grossesse. L'utilisation chez les femmes en âge de procréer nécessite une évaluation comparée des avantages escomptés et des risques encourus.

- h) Allaitement : L'acébutolol et le diacétolol sont excrétés dans le lait avec un rapport lait:plasma de 7,1 et de 12,2, respectivement. L'acébutolol n'est pas recommandé durant l'allaitement.

## **PRÉCAUTIONS**

a) Les patients atteints de bronchospasme ne devraient généralement pas prendre de bêtabloquants. Toutefois, à cause de la relative sélectivité bêta<sub>1</sub> de l'acébutolol, on peut administrer de faibles doses d'AVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) avec prudence chez des patients atteints de bronchospasme s'ils ne répondent pas aux autres traitements ou ne peuvent les tolérer. La sélectivité bêta<sub>1</sub> étant relative et liée à la dose, il faut administrer simultanément un stimulant bêta<sub>2</sub> et utiliser au départ la plus faible posologie possible d'acébutolol, préférablement en doses fractionnées, afin d'éviter d'atteindre un taux plasmatique élevé en donnant toute la dose en une prise.

Il pourrait être plus difficile de traiter une réaction allergique en présence de bêtabloquants. Dans ce contexte, la réaction pourrait être plus grave, par suite des effets pharmacologiques des bêtabloquants et de problèmes liés aux changements liquidiens. Il faut utiliser l'épinéphrine avec prudence, car elle pourrait ne pas avoir ses effets habituels sur l'anaphylaxie. Il pourrait falloir utiliser de très fortes doses d'épinéphrine pour renverser le bronchospasme, et de telles doses pourraient être associées à une stimulation alpha-adrénergique excessive produisant hypertension, bradycardie réflexe et bloc cardiaque, voire une potentialisation du bronchospasme. Les alternatives aux fortes doses d'épinéphrine comprennent d'énergiques mesures de soutien, dont le salbutamol ou l'isoprotérénol parentéraux, pour renverser le bronchospasme, et la norépinéphrine pour contrer l'hypotension.

b) AVA-ACEBUTOLOL doit être administré avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou en présence de diabète (surtout labile) traité par insuline ou hypoglycémiant oraux. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie aiguë.

- c) AVA-ACEBUTOLOL doit être administré avec prudence en présence d'insuffisance rénale. Le chlorhydrate d'acébutolol est excrété par le tube digestif, mais le diacétolol, son dérivé actif, est éliminé principalement par le rein. Il existe une relation linéaire entre la clairance rénale du diacétolol et la clairance de la créatinine. En présence d'une clairance de créatinine inférieure à 50 ml/minute, il faut réduire la posologie d'AVA-ACEBUTOLOL.
- d) L'acébutolol a été utilisé en gériatrie sans ajustement posologique particulier. Toutefois, la posologie d'entretien pourrait devoir être réduite en gériatrie, la biodisponibilité du chlorhydrate d'acébutolol et celle de son dérivé doublant dans ce contexte. Cette augmentation de la biodisponibilité est probablement due à une réduction de l'effet de premier passage et à une baisse de fonction rénale chez les patients âgés.
- e) Il faut ajuster séparément la posologie d'AVA-ACEBUTOLOL lors d'association avec d'autres antihypertenseurs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- f) Lors de traitement à long terme, il faut vérifier périodiquement le bilan hépatique.
- g) Intervention chirurgicale élective ou urgente : La conduite à tenir avec les patients sous bêtabloquant devant subir une intervention chirurgicale élective ou urgente fait l'objet d'une controverse. Bien que les bêtabloquants diminuent la capacité du cœur de réagir à des stimuli réflexes sous dépendance bêta-adrénergique, l'arrêt brutal du traitement par AVA-ACEBUTOLOL pourrait être suivi de graves complications (voir MISES EN GARDE). Certains patients sous bêtabloquants ont présenté une hypotension prolongée sous anesthésie. On a également rapporté des difficultés à redémarrer et à maintenir les contractions cardiaques. Pour toutes ces raisons, chez les patients angineux en attente d'intervention chirurgicale élective, il faut cesser AVA-ACEBUTOLOL de façon graduelle, en suivant les recommandations données à la section Arrêt brusque du traitement par AVA-ACEBUTOLOL (voir MISES EN GARDE). D'après les données disponibles, les

effets cliniques et physiologiques des bêtabloquants ont totalement disparu 72 heures après arrêt du médicament. En cas d'intervention chirurgicale d'urgence, AVA-ACEBUTOLOL étant un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, on peut renverser ses effets, si nécessaire, en administrant des doses suffisantes d'agonistes tels que l'isoprotérénol.

h) Pédiatrie : En l'absence de données sur AVA-ACEBUTOLOL en pédiatrie, l'utilisation de ce médicament chez l'enfant n'est pas recommandée.

i) Interactions médicamenteuses : Les médicaments provoquant une déplétion des catécholamines, comme la réserpine, peuvent avoir un effet additif lors de coadministration avec des bêtabloquants. Il faut donc, chez les patients prenant AVA-ACEBUTOLOL et un médicament provoquant une déplétion en catécholamines, surveiller de près l'apparition de bradycardie marquée ou d'hypotension (symptômes possibles : vertiges, syncope/pré-syncope, changements orthostatiques de TA sans tachycardie compensatoire).

On a rapporté des cas de réponse hypertensive exagérée lors de coadministration de bêtabloquants et de stimulants alpha-adrénergiques, notamment ceux contenus dans des produits en vente libre tels que des médicaments contre le rhume et des gouttes nasales causant une vasoconstriction. Les patients sous bêtabloquants doivent être avisés de ce risque potentiel.

On n'a observé aucune interaction significative entre l'acébutolol et : digoxine, hydrochlorothiazide, hydralazine, sulfapyrazole, anovulants, tolbutamide et warfarine. En cas de décision de cesser le traitement, chez des patients prenant à la fois un bêtabloquant et de la clonidine, il faudra cesser le bêtabloquant plusieurs jours avant de cesser graduellement la clonidine. On a suggéré que l'arrêt de la clonidine, en présence

de bêtabloquants, pourrait exagérer un syndrome de sevrage de la clonidine (voir la monographie de produit de la clonidine).

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les données sur l'incidence de réactions indésirables au traitement proviennent d'essais cliniques regroupant 3090 patients atteints d'hypertension, d'angine ou d'arythmie.

Les réactions indésirables les plus graves, sous chlorhydrate d'acébutolol, survenues chez <1 % des patients, étaient : insuffisance cardiaque congestive, bradycardie et bronchospasme graves.

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient : fatigue (4 %), dyspnée (2,5 %), nausée (2 %), étourdissements (2 %), hypotension (1 %) et éruptions cutanées (1 %).

Réactions indésirables regroupées par système :

Cardiovasculaire : Insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE); effets secondaires de la baisse de débit cardiaque (dont : syncope, vertiges, « tête légère » et hypotension orthostatique), bradycardie grave, allongement de l'espace PR, bloc AV du 2<sup>e</sup> et du 3<sup>e</sup> degré, arrêt sinusal, palpitation, douleur thoracique, extrémités froides, phénomène de Raynaud, bouffées vasomotrices, douleurs aux jambes, œdème.

Système nerveux central : Céphalées, étourdissements, dépression, fatigue, somnolence, « tête légère », anxiété, acouphènes, faiblesse, confusion, rêves intenses, paresthésies, insomnie.

Appareil digestif : Nausées et vomissements, brûlures d'estomac, indigestion, flatulences, douleurs abdominales, diarrhée, constipation.

Appareil respiratoire : Dyspnée, toux, souffle court, sibilances, bronchospasme.

Allergies/Dermatologie : (voir MISES EN GARDE) Urticaire, prurit, diaphorèse, érythrodermie, éruption psoriasiforme; syndrome lupique avec arthralgies, myalgies, dyspnée et douleur pleurétique, disparaissant après arrêt du médicament.

ORL et yeux : Vision brouillée et troubles visuels non spécifiques, prurit oculaire, conjonctivite.

Divers : Gain de poids, perte d'appétit, baisse de libido, frissons, miction fréquente, nycturie.

Épreuves de laboratoire : Résultats parfois augmentés (transaminases, P. alcaline et LDH); anticorps antinucléaires positifs (voir MISE EN GARDE).

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE LA SURDOSE**

Symptômes : Les signes les plus fréquents de surdose de bêtabloquant sont la bradycardie, l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypotension, le bronchospasme et l'hypoglycémie.

Traitement : Dans tous les cas de surdose, il faut cesser d'administrer AVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) et surveiller le patient de près. De plus, les mesures thérapeutiques suivantes peuvent être appliquées au besoin :

- 1) Bradycardie : atropine ou autre anticholinergique.
- 2) Bloc AV (2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré) : isoprotérénol ou stimulateur cardiaque par voie transveineuse.
- 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 ajout à l'atropine et à la digitale (voir Précautions sur l'utilisation de l'épinéphrine en présence de bêtabloquants).
- 5) Bronchospasme : aminophylline ou isoprotérénol.

6) Hypoglycémie : glucose intraveineux.

La dialyse permet d'épurer AVA-ACEBUTOLOL et ses principaux dérivés.

Il faut se rappeler qu'AVA-ACEBUTOLOL est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol; par conséquent, de fortes doses d'isoprotérénol devraient renverser de nombreux effets d'une surdose d'AVA-ACEBUTOLOL. Toutefois, il ne faut pas négliger les complications possibles de doses excessives d'isoprotérénol.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La dose d'AVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) doit toujours être adaptée aux besoins individuels du patient, selon les recommandations suivantes :

#### Hypertension :

AVA-ACEBUTOLOL est généralement associé à d'autres antihypertenseurs, notamment les diurétiques thiazidiques, mais il peut être utilisé seul (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

La posologie de départ d'AVA-ACEBUTOLOL est de 100 mg BID. En l'absence de réponse satisfaisante après 1 semaine, la posologie doit être augmentée à 200 mg BID. Il pourrait falloir ajuster la posologie graduellement, par paliers de 100 mg BID, à intervalles d'au moins 2 semaines, jusqu'à un maximum de 400 mg BID.

La dose d'entretien va de 400 à 800 mg/jour. Les patients manifestant une réponse adéquate à  $\leq 400$  mg/jour peuvent prendre la dose entière le matin. Au-delà de 400 mg/jour, on fractionnera la dose en deux prises égales.

#### Angine :

La posologie initiale est de 200 mg BID. En l'absence de réponse adéquate après 2 semaines, la posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg BID.

La posologie d'entretien usuelle d'AVA-ACEBUTOLOL dans l'angine va de 200 à 600 mg/jour fractionnés en 2 prises. En présence de réponse adéquate à 400 mg/jour, on pourra tenter une dose d'entretien plus faible, de 100 mg BID.

#### Gériatrie :

La biodisponibilité du médicament double en gériatrie; les patients devraient donc nécessiter une dose d'entretien plus faible.

#### Insuffisance rénale :

On doit réduire de 50 % la dose quotidienne de chlorhydrate d'acébutolol lorsque la clairance de créatinine est <50 ml/min, et de 75 % si elle est <25 ml/min (voir PRÉCAUTIONS).

La dialyse permet d'épurer AVA-ACEBUTOLOL et ses principaux dérivés.

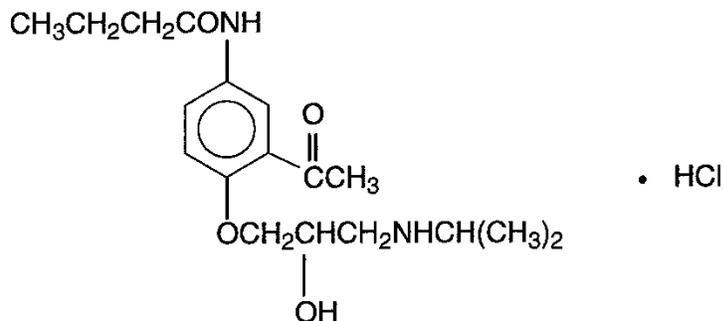
## **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

### Produit actif

Dénomination internationale : chlorhydrate d'acébutolol

Nom chimique : N-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-[(1-méthyl-éthyl)amino]propoxy]phényl]-  
butanamide hydrochloride

Structure moléculaire :



Formule moléculaire :  $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$

Poids moléculaire : 372,89

Description : Fine poudre cristalline non hygroscopique, pratiquement inodore, très soluble dans l'eau à 22 °C. Point de fusion : 141-145 °C.

#### Composition

En plus du chlorhydrate d'acébutolol, chaque comprimé pelliculé contient les ingrédients non médicinaux suivants : dextrans, stéarate de magnésium, silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

#### Rangement et stabilité

Ranger entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

### **FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES**

AVA-ACEBUTOLOL 100 mg : Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, pelliculé, rainuré, gravé « APO » sur « 100 » d'un côté, contient une quantité de chlorhydrate d'acébutolol équivalant à 100 mg d'acébutolol. Offert en flacon de 100 comprimés.

AVA-ACEBUTOLOL 200 mg : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, rainuré, gravé « APO 200 » d'un côté, contient une quantité de chlorhydrate d'acébutolol équivalant à 200 mg d'acébutolol. Offert en flacon de 100 comprimés.

AVA-ACEBUTOLOL 400 mg : Chaque comprimé blanc en forme de capsule, biconvexe, pelliculé, rainuré, gravé « APO 400 » d'un côté, contient une quantité de chlorhydrate d'acébutolol équivalant à 400 mg d'acébutolol. Offert en flacon de 100 comprimés.

## **PHARMACOLOGIE**

### **Effets cardiovasculaires**

L'administration de chlorhydrate d'acébutolol, chez le chat et le chien, a révélé que de faibles doses inhibent la tachycardie induite par l'isoprotérénol (effet chronotrope). Une dose plus élevée est nécessaire pour inhiber l'hypotension induite par l'isoprotérénol. On observe des données similaires chez le chat et le cobaye anesthésiés.

Une dose de 5 mg i.v. ou de 100 mg p.o. inhibe la tachycardie induite par l'isoprotérénol chez l'humain. L'effet de l'isoprotérénol sur la FEV est inchangé. On observe une inhibition liée à la dose de la tachycardie réflexe induite par inclinaison passive ou par la nitroglycérine. Le chlorhydrate d'acébutolol réduit de beaucoup l'hypertension et la tachycardie induites par l'exercice.

Chez le chien anesthésié, de fortes doses (10-20 mg/kg) de chlorhydrate d'acébutolol en perfusion lente allongeaient l'espace PR et diminuaient le rapport dP/dt.

Chez l'humain, le chlorhydrate d'acébutolol (p.o. ou i.v.) produisait généralement une baisse liée à la dose de : fréquence cardiaque, index cardiaque, dP/dt (contractilité du ventricule gauche) et débit cardiaque. On observait peu ou pas d'effet sur : TA, résistance vasculaire périphérique ou fonction pulmonaire (VEMS et CVF).

À faible dose (0,05-0,5 mg/kg), le chlorhydrate d'acébutolol maîtrise les arythmies à induction sympathique chez plusieurs espèces. De fortes doses i.v. ou p.o. sont efficaces contre l'arythmie

induite par l'ouabaïne (chien anesthésié et lapin conscient). Le chlorhydrate d'acébutolol diminue les arythmies ventriculaires induites par ligature coronaire.

Les études électrophysiologiques chez l'humain ont démontré un ralentissement de la conduction AV et un allongement de la période réfractaire du nœud AV, sans atteinte significative de la durée de récupération du nœud sinusal, de la période réfractaire des oreillettes ou de la conduction HV.

On a démontré des propriétés de stabilisation de la membrane dans trois modèles animaux.

Toutefois, cet effet du chlorhydrate d'acébutolol n'est pas manifeste à dose clinique.

On a démontré une ASI chez des rats atteints de déplétion en catécholamines, en induisant une tachycardie par administration i.v. du médicament.

### Effets respiratoires

Les effets sur la résistance des voies respiratoires (VEMS et CVF) de doses orales uniques de 100 ou 200 mg de chlorhydrate d'acébutolol ont été évalués chez 15 patients asthmatiques. Le débit de pointe a été mesuré chez 9 de ces patients, en l'absence de bronchodilatateur.

Le médicament était dénué d'effet significatif sur les tests de fonction respiratoire. Cliniquement, un bronchospasme est apparu chez 1 sujet ayant reçu 100 mg (aucun cas à 200 mg).

Dans une autre étude, on a administré des doses uniques de 300 mg à 10 asthmatiques, en l'absence de bronchodilatateurs. On n'observait aucune différence significative de VEMS, mais la conductance spécifique des voies respiratoires ( $CS_{VR}$ ) diminuait. La réponse bronchodilatatrice à l'administration subséquente d'isoprotérénol (augmentation du VEMS) était également réduite.

Effet sur la rénine plasmatique

Le chlorhydrate d'acébutolol abaisse significativement la rénine plasmatique chez l'hypertendu.

Cette réduction est fortement corrélée à la baisse de TA.

Effet sur la lipolyse et la glycogénolyse

Chez le volontaire sain, le chlorhydrate d'acébutolol n'affecte ni la glycémie, ni le taux sérique des triglycérides ou du cholestérol. La libération d'acides gras libres induite par l'administration d'isoprotérénol est inhibée. Le médicament potentialise l'hypoglycémie initiale induite par l'insuline, mais ne retarde pas le retour à la normale de la glycémie.

**TOXICOLOGIE**Toxicité à court terme

ESPÈCE	SEXE	VOIE	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	CONSTATATIONS
Souris	F	I.V.	78	Sédation, convulsions, dépression respiratoire
	M	I.V.	75	
	F	P.O.	>2610	
	M	P.O.	>2250	
Rat	F	I.V.	120	Sédation, ataxie, dépression respiratoire
	M	I.V.	115	
	F	P.O.	5200	
	M	P.O.	3200	
Chien	M/F	I.V.	>40 à < 63	Haut-le-cœur et vomissements, ataxie, pouls faible, dépression respiratoire.
	M/F	P.O.	>150 à <500	

Toxicité à moyen et à long terme

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>bre</sup> / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
Rat	Orale	0 20 60 300	40 F 40 M	78 semaines	Toilette réduite, baisse du gain de poids et de la consommation de nourriture à 300 mg/kg/jour.
Rat	I.V.	0 5 15 40	10 F 10 M	4 semaines	À 40 mg/kg, les rats se sont effondrés après 5 secondes; tous se sont rétablis en 2 minutes; augmentation du débit urinaire et du poids de la rate à 40 mg/jour. Légère réaction inflammatoire au site d'injection.
Chien	Orale	0 20 40 110	4 F 4 M	52 semaines	Vomissement occasionnel à toutes les doses. Sédation et salivation surtout à 110 mg/kg. Baisse prolongée, liée à la dose, de la fréquence cardiaque et allongement de l'espace PR. À 110 mg/kg, augmentation de la kaliémie et, chez 1 chien, de SGOT et SGPT.
Chien	I.V.	0 5 30	4 F 4 M	4 semaines	Manque d'équilibre, haut-le-cœur et vomissements liés à la dose immédiatement après administration. Une femelle sous forte dose est morte.

### Études de cancérogenèse

Des groupes de rats albinos de souche CD F/Crl BR (50 mâles, 50 femelles) ont reçu dans la nourriture 0, 100 ou 300 mg/kg/jour de chlorhydrate d'acébutolol durant 78 semaines. Le traitement était alors suspendu dans tous les groupes jusqu'à la fin de l'étude après 106 semaines. Dans une étude similaire, des groupes (60 mâles, 60 femelles) de souris CFLP ont reçu 0, 20, 60 ou 300 mg/kg/jour du médicament durant 87 semaines.

On n'observait aucun signe de toxicité franche. L'incidence des tumeurs n'était pas plus élevée sous chlorhydrate d'acébutolol que sous placebo.

On a évalué chez des rats CD le potentiel cancérigène du diacétolol, principal dérivé du chlorhydrate d'acébutolol chez l'humain. Des groupes (85 mâles, 85 femelles) de rats ont reçu dans la nourriture, durant 104 semaines, des doses de 100, 500 ou 3000 mg/kg/jour; 145 animaux de chaque sexe servaient de témoins. On n'observait aucun potentiel cancérigène.

Le chlorhydrate d'acébutolol et le diacétolol se sont avérés dénués de potentiel mutagène dans le test d'Ames.

### Tératogénèse

#### A) Acébutolol

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N <sup>bre</sup> / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
Rat	Orale	0	16	6 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun signe de tératogénèse ou de toxicité embryonnaire.
		12	17		
		60	17		
Rat	I.V.	0	15	5 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun signe de tératogénèse ou de toxicité embryonnaire.
		2	16		
		6	15		
		18	15		
Lapin	Orale	0	15	6 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun signe de tératogénèse ou de toxicité embryonnaire.
		12	16		
		60	17		
Lapin	I.V.	0	15	5 <sup>e</sup> au 20 <sup>e</sup> jour de gestation	Des anomalies fœtales, jamais observées auparavant chez la souche de lapin utilisée, ont été observées à 6 et 18 mg/kg :
		2	14		
		6	15		
		18	14		

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N <sup>bre</sup> / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
					anomalies costales, gastroschisis, communication interventriculaire, dysplasie urogénitale et hernie ombilicale.
Lapin	I.V.	0 6 18	11 15 17	5 <sup>e</sup> au 20 <sup>e</sup> jour de gestation	Baisse du poids moyen des fœtus vivants à 6 mg/kg. Aucun signe de tératogenèse ou de toxicité embryonnaire.

B) Diacétolol

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N <sup>bre</sup> / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
Rat	Orale	0	25	5 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	Augmentation non significative de l'incidence de cataractes bilatérales chez les fœtus des rates sous 1800 mg/kg/jour.
		50			
		300			
		1800			
Lapin	Orale	0	18	5 <sup>e</sup> au 20 <sup>e</sup> jour de gestation	Augmentation des pertes après implantation (baisse de consommation de nourriture et du gain de poids) à 450 mg/kg/jour. Aucun signe de tératogenèse.
		50	18		
		150	18		
		450	19		

Phase périnatale et postnatale

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N <sup>bre</sup> / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
Rat	Orale	0	20	Du 15 <sup>e</sup> jour de gestation au 12 <sup>e</sup> jour d'allaitement.	La mortalité postnatale était significativement augmentée sous acébutolol à toutes les doses (production de lait tarie chez quelques rates). La gestation était légèrement prolongée.
		50			
		100			
		200			

Étude de reproductionA) Acébutolol

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N <sup>bre</sup> / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
Rat	Orale	0 40 240	13 M 25 F	Mâles* Femelles**	Baisse de la consommation de nourriture à 240 mg/kg et baisse du gain de poids, liée à la dose, chez la première génération de rats au 14 <sup>e</sup> jour de gestation. Aucun signe de tératogenèse ou de toxicité maternelle sur le comportement, la production de lait ou la performance reproductive générale.

\*Mâles : à partir de 9 semaines avant l'accouplement

\*\*Femelles : de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'allaitement (2 générations).

B) Diacétolol

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N <sup>bre</sup> / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
Rat	Orale	0 40 200 1000	15 M 30 F	Mâles* Femelles**	Aucune répercussion significative sur la performance reproductive ou la fertilité.

\*Mâles : à partir de 9 semaines avant l'accouplement

\*\*Femelles : de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'allaitement (2 générations).

**BIBLIOGRAPHIE**

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. Biron P, et coll. Acebutolol: basis for the prediction of effect on exercise tolerance. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19 : 333-338.
4. Coleman AJ, et coll. The selective action of  $\beta$ -adrenoceptor blocking drugs and the nature of B1 and B2 adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1977; 59:83-93.
5. Gotsman MS, et coll. The treatment of angina pectoris: an objective assessment of oral acebutolol (Sectral). *Clin Trials J* 1974; 11(Suppl) : 80-85.
6. Hansson L. Controlled trial of acebutolol in hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12 : 89-92.
7. Khambatta RB. Patients with angina pectoris: comparison of a new beta-receptor blocking agent acebutolol and propranolol. *Clin Trials J* 1974; 11(Suppl) : 59-67.
8. Leary WP. Respiratory effects of acebutolol hydrochloride. A new selective beta-adrenergic blocking agent. *S Afr Med J* 1973; 47 : 1245-1248.
9. Leary WP, et coll. Treatment of hypertension with single daily doses of acebutolol. *S Afr Med J* 1978; 53 : 579-581.
10. Leduc GC, et coll. The use of oral acebutolol in angina pectoris. *Clin Trials J* 1974; 11(Suppl) : 71-79.
11. MacDonald IL, et coll. A comparison study of acebutolol, a cardiospecific  $\beta$ -adrenergic blocker, and propranolol in the treatment of angina pectoris. *Curr Ther Res* 1978; 24 : 470-478.
12. Tremblay G, et coll. Dissociation between clinical and exercise responsiveness to beta-blockage in angina. *Int J Clin Pharmacol* 1978; 16(11) : 508-512.