

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-ACEBUTOLOL

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

Norme Apotex

100 mg, 200 mg et 400 mg

Antihypertenseur et antiangineux

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :
24 octobre 2018**

N° de contrôle : 220342

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	24
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	36

Pr APO-ACEBUTOLOL
(chlorhydrate d'acébutolol)

Norme Apotex

100 mg, 200 mg et 400 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 100 mg, à 200 mg et à 400 mg	cire de carnauba, dextrans, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-ACEBUTOLOL est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension légère ou modérée;
- le traitement à long terme des patients qui présentent une angine de poitrine due à une cardiopathie ischémique.

Traitement de l'hypertension légère ou modérée :

APO-ACEBUTOLOL 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 un bêtabloquant plutôt qu'un diurétique.

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

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

APO-ACEBUTOLOL n'est pas indiqué dans le traitement d'urgence des crises d'hypertension.

Personnes âgées : Chez les patients âgés, l'acébutolol 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 l'acébutolol chez l'enfant n'est pas recommandée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

APO-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, aux bêtabloquants ou à l'un des ingrédients de la préparation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie;
- Chez les patients présentant une bradycardie sinusale;
- Chez les patients présentant une maladie du sinus;
- Chez les patients présentant un bloc auriculoventriculaire de 2^e 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;
- Chez les patients subissant une anesthésie à l'aide d'agents entraînant une dépression du myocarde, p. ex. de l'éther;
- Chez les patients présentant de graves troubles de la circulation périphérique;
- Chez les patients présentant un phéochromocytome.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Lorsqu' APO-ACEBUTOLOL 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 bêtabloquant doit se faire graduellement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Comme l'administration d'un bêtabloquant 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 d'acébutolol peut produire une bradycardie sinusale grave, provoquée par une activité vagale qui reste sans opposition après le blocage des récepteurs adrénergiques bêta₁; dans de tels cas, il faut réduire la dose.

Lorsqu' APO-ACEBUTOLOL 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, l'acébutolol peut accroître le nombre et la durée des crises d'angor de Prinzmetal 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 l'acébutolol en prenant toutes les précautions qui s'imposent chez ces patients.

Insuffisance cardiaque

La plus grande prudence est de mise lorsqu'on administre APO-ACEBUTOLOL 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 bêtabloquants comporte toujours le risque de déprimer encore plus la contractilité du myocarde et de déclencher ainsi une insuffisance cardiaque. L'acébutolol 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 deux médicaments sont administrés en association.

Les bêtabloquants 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 APO-ACEBUTOLOL.

Emploi concomitant avec des inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem) :

APO-ACEBUTOLOL ne doit pas être utilisé en même temps que le 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 inhibiteurs calciques, notamment le diltiazem.

Arrêt brusque du traitement par APO-ACEBUTOLOL

Les patients atteints d'angine de poitrine ou de cardiopathie ischémique doivent être avertis de ne pas arrêter brusquement le traitement par APO-ACEBUTOLOL.

On a en effet signalé des cas d'aggravation prononcée de l'angine de poitrine, ainsi que d'infarctus du myocarde ou d'arythmie ventriculaire survenant chez des patients angineux, consécutifs à l'arrêt brusque d'un traitement bêtabloquant. Ces deux dernières complications peuvent survenir avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Il faut donc réduire progressivement la posologie sur une période d'environ deux semaines tout en observant de près les patients et leur conseiller de limiter l'activité physique à un minimum lorsqu'on envisage d'arrêter d'administrer APO-ACEBUTOLOL à des patients angineux. La même fréquence d'administration doit être maintenue. Enfin, dans des situations de plus grande urgence, le traitement par le chlorhydrate d'acébutolol doit être arrêté progressivement, sous surveillance étroite. Si l'angine de poitrine s'aggrave de façon prononcée ou si une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, il est recommandé de reprendre sans tarder le traitement par APO-ACEBUTOLOL, 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.

Système endocrinien/métabolisme

Diabète et hypoglycémie : APO-ACEBUTOLOL 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, étant donné que les bêtabloquants peuvent masquer les signes et les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie aiguë, en particulier la tachycardie.

Thyrotoxicose : Dans les cas de thyrotoxicose, le risque d'action nuisible résultant d'un traitement à long terme par APO-ACEBUTOLOL n'a pas encore été convenablement évalué. APO-ACEBUTOLOL 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 d'APO-ACEBUTOLOL 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 l'acébutolol. Des symptômes similaires ont été observés occasionnellement avec d'autres bêtabloquants. 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 l'acébutolol (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 la disparition des symptômes, les patients doivent être surveillés aux points de vue clinique et sérologique.

Risque de réaction anaphylactique

Les bêtabloquants peuvent augmenter à la fois la sensibilité aux allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques. Les patients prenant des bêtabloquants et ayant comme antécédents une grave réaction anaphylactique à divers allergènes pourraient réagir plus fortement à une amorce accidentelle, diagnostique ou thérapeutique répétée.

Chez les patients qui reçoivent un traitement bêtabloquant, cette réaction peut être plus prononcée du fait des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes liés aux changements liquidiens. 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 alpha-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 bêta-agonistes (isoprotérénol ou salbutamol par voie parentérale) pour surmonter le bronchospasme et administration de norépinéphrine pour corriger l'hypotension.

Fonction visuelle

Un xérosis de la conjonctive (sécheresse de l'œil) a été signalé chez des patients qui recevaient des bêtabloquants, y compris l'acébutolol. 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 bêtabloquant (le practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec l'acébutolol 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

Intervention chirurgicale urgente ou non : La prise en charge préopératoire des patients traités par des bêtabloquants est controversée. S'il est vrai que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques

inhibe la capacité du cœur de répondre à des stimuli réflexes à médiation bêta-adrénergique, l'arrêt brusque de l'acébutolol peut entraîner des complications graves (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Certains patients recevant des produits bêtabloquants ont subi des crises prolongées et graves 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 l'acébutolol, 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 bêtabloquants disparaissent 72 heures après l'arrêt du traitement. On peut protéger le patient d'éventuelles réactions vagales par l'administration intraveineuse d'atropine.

En cas d'intervention chirurgicale urgente, du fait que l'acébutolol est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, on peut, au besoin, inverser ses effets en administrant des doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol.

Appareil rénal

Insuffisance rénale :

APO-ACEBUTOLOL 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 d'APO-ACEBUTOLOL doit être réduite chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil respiratoire

Les patients atteints de maladies bronchospastiques ne doivent pas, d'une façon générale, recevoir de bêtabloquants. Cependant, en raison de sa relative sélectivité bêta₁, l'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 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 d'acébutolol, 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 bêtabloquants qui se lient sélectivement aux récepteurs cardiaques exercent moins d'effets sur la fonction pulmonaire que les bêtabloquants qui ne s'y lient pas de façon sélective, il faut les éviter, comme c'est le cas pour tous les bêtabloquants, 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 bêtabloquants en prenant toutes les précautions qui s'imposent.

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

Peau

Diverses éruptions cutanées ont été signalées chez des patients qui recevaient des bêtabloquants, y compris l'acébutolol. 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 bêtabloquant (le practolol).

Chez les patients atteints de psoriasis, on ne doit prescrire un bêtabloquant 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 d'acébutolol 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 sur la lapine, l'acébutolol a été administré par voie intraveineuse et on a observé les malformations suivantes : malformation des côtes, gastroschisis, malformation du septum ventriculaire, dysplasie de l'appareil génito-urinaire 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 l'acébutolol chez l'être humain) à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour par voie orale chez des lapines et 1 800 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 1 800 mg/kg/jour une augmentation non statistiquement significative de la fréquence des cataractes bilatérales.

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

Dans le cadre des études chez les animaux, l'administration de bêtabloquants tard dans la gestation a entraîné une bradycardie, une hypoglycémie et des complications cardiaques ou pulmonaires chez le fœtus ou le nouveau-né. Les bêtabloquants 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 APO-ACEBUTOLOL 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 diacébutolol passent dans le lait maternel dans des proportions de 7,1 et 12,2 respectivement par rapport à la concentration dans le plasma. 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.

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

Personnes âgées : Chez les patients âgés, l'acébutolol 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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 par le 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 secondaires a été établie d'après les essais cliniques réalisés chez 3 090 patients présentant une hypertension, une angine de poitrine ou une arythmie.

Les effets indésirables graves observés avec le chlorhydrate d'acébutolol sont l'insuffisance cardiaque congestive, une bradycardie grave ou des bronchospasmes, lesquels se sont produits chez moins de 1 % des patients. Parmi les autres effets indésirables graves survenus lors des essais cliniques sur le 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 2 059 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 présentant une angine de poitrine 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 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 événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Tableau 1 – Effets indésirables courants liés à l'acébutolol, en présence d'hypertension, d'angine de poitrine ou d'arythmie

Organe ou système Événement indésirable	Fréquence N = 3 090
Troubles digestifs Nausées	2 %
Troubles généraux et réactions 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 cutanées	1 %

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

Réactions allergiques et dermatologiques : dermatite exfoliative; prurit; éruption psoriasiforme; sudation; urticaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Appareil cardiovasculaire : douleur thoracique; extrémités froides; insuffisance cardiaque congestive (voir 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; fatigue; rêves d'apparence réelle; faiblesse.

Oreilles, yeux, nez et gorge : vision brouillée et troubles visuels non spécifiques; xérosis de la conjonctive (sécheresse de l'œil); conjonctivite; démangeaisons oculaires; acouphènes.

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

Appareil respiratoire : bronchospasme; toux; dyspnée; essoufflements; respiration sifflante.

Métabolisme : perte d'appétit; gain de poids.

Appareil urinaire : mictions fréquentes; nycturie.

Divers : cyanose des membres; diminution de la libido; frissons.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques : hausse de valeurs des transaminases (SGOT, SGPT), de la phosphatase alcaline et de la déshydrogénase lactique (LDH); présence d'anticorps antinucléaires positifs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 cardiaques :

Arrêt sinusal chez des patients prédisposés (p. ex. patients âgés ou patients présentant une bradycardie préexistante, un dysfonctionnement du nœud sinusal ou un bloc auriculoventriculaire).

Troubles hépatiques :

Lésions hépatiques (principalement hépatocellulaire); hausse des enzymes hépatiques.

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 bêtabloquant. 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 celle découlant des médicaments considérés comme étant contre-indiqués).

Tableau 2 – Interactions médicamenteuses établies ou prévisibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
Stimulants alpha-adrénergiques	É	↑ réponses hypertensives	On a signalé des réponses hypertensives excessives à la suite d'associations d'inhibiteurs bêta-adrénergiques et de stimulants alpha-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 bêtabloquants doivent être avertis de ce risque.
Anesthésiques (p. ex. l'éther, le cyclopropane et le	T	↑ risque de dépression du	Avant une anesthésie générale, il faut avertir l'anesthésiste que le patient prend de l'acébutolol (voir la section

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
trichloréthylène)		myocarde ↑ risque d'hypotension	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 trichloréthylène. Si on choisit d'interrompre le traitement bêtabloquant 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 peut protéger le patient d'éventuelles réactions vagales par l'administration intraveineuse d'atropine.
Agents antiadrénergiques, clonidine	T	↑ syndrome de sevrage de la clonidine	Si on décide d'interrompre le traitement chez les patients recevant des bêtabloquants et de la clonidine en association, il est nécessaire d'interrompre le bêtabloquant 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 bêta-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

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
			hypertension grave.
Médicaments connus pour induire un arrêt sinusal (p. ex. l'amiodarone, le diltiazem)	T	Arrêt sinusal	L'arrêt sinusal peut survenir lorsque des bêtabloquants, y compris APO-ACEBUTOLOL, sont utilisés en association avec d'autres médicaments connus pour induire un arrêt sinusal (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
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 bêtabloquant, même s'il s'agit d'un agent qui se lie sélectivement aux récepteurs cardiaques, provoque une hypertension.
Inhibiteurs calciques (p. ex. le vérapamil, le diltiazem)	T	Hypotension Bradycardie Anomalies de la conduction Insuffisance cardiaque ↑ dépression	L'acébutolol 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 inhibiteurs calciques, notamment le chlorhydrate de diltiazem et le maléate de diltiazem. L'association des inhibiteurs calciques autres que la dihydropyridine (le vérapamil et le diltiazem) et des bêtabloquants doit être utilisée avec prudence, car des effets additifs sur la contractilité du myocarde, la fréquence cardiaque et la conduction auriculoventriculaire ont été observés. Une surveillance médicale attentive est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Une hausse du risque de dépression a été signalée lors de l'administration concomitante de bêtabloquants et de diltiazem.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
Agents entraînant la déplétion des stocks de catécholamines	T	↑ effets antihypertensifs et antiangineux de l'acébutolol	Les médicaments comme la réserpine, qui entraîne une déplétion des stocks de catécholamines, peuvent avoir un effet additif lorsqu'on les administre en même temps que les agents bêtabloquants. Les patients traités par une association 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.
Antiarythmiques (p. ex. la disopyramide, l'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 bêtabloquants.
Digoxine	É	Bradycardie grave	Il arrive que l'emploi concomitant de digoxine et d'un bêtabloquant engendre une bradycardie grave.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	↓ effets antihypertensifs de l'acébutolol	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont susceptibles d'atténuer les effets antihypertensifs des bêtabloquants.
Bronchodilatateurs sympathomimétiques et xanthine	T	↓ bronchodilatation	L'acébutolol peut s'opposer aux effets bronchodilatateurs des agents sympathomimétiques et de la xanthine.
Fingolimod	EC	Bradycardie	L'utilisation concomitante de fingolimod avec des bêtabloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est pas recommandée. Lorsqu'une telle administration concomitante est jugée nécessaire, une surveillance appropriée au

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
			début du traitement, c'est-à-dire au moins une surveillance pendant la nuit, est recommandée.
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 bêtabloquants.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Aucune interaction significative n'a été signalée entre l'acébutolol et l'hydrochlorothiazide, l'hydralazine, la sulfapyrazone, les contraceptifs oraux, le tolbutamide ou la warfarine.

Interactions médicament-aliment

L'ingestion de nourriture n'a pas d'effet significatif sur l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique de l'acébutolol, mais elle diminue 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

La posologie d'APO-ACEBUTOLOL doit être ajustée individuellement lorsque celui-ci est utilisé en concomitance avec d'autres antihypertenseurs. Une posologie modifiée d'APO-ACEBUTOLOL est recommandée pour les patients âgés et ceux présentant une hypertension, une angine de poitrine, une fonction rénale diminuée ou une fonction hépatique diminuée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Hypertension :

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

La posologie de départ d'APO-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 400 mg/jour ou moins peuvent prendre la dose entière le matin. Au-delà de 400 mg/jour, on fractionnera la dose en deux prises égales.

Angine de poitrine :

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'APO-ACEBUTOLOL dans le traitement de l'angine de poitrine 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.

Personnes âgées :

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

Insuffisance rénale/hépatique :

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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

APO-ACEBUTOLOL et son principal métabolite sont dialysables.

SURDOSAGE

Symptômes : En cas de surdosage d'un bêtabloquant, 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 d'arrêt sinusal et de bronchospasme lors d'un surdosage d'acébutolol.

Traitement : En cas de surdosage, il faut dans tous les cas interrompre le traitement par APO-ACEBUTOLOL (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 µg/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 bêtabloquant).
6. Bronchospasme : Aminophylline ou isoprotérénol.
7. Hypoglycémie : Glucose par voie intraveineuse.

APO-ACEBUTOLOL et son principal métabolite sont dialysables.

On ne doit pas oublier qu'APO-ACEBUTOLOL 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 d'APO-ACEBUTOLOL. Il ne faut cependant pas négliger les complications dues à un excès d'isoprotérénol.

En cas de surdose soupçonnée, contactez immédiatement le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate d'acébutolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques. Les études effectuées *in vivo* et *in vitro* chez l'animal montrent que le produit a un effet électif sur les récepteurs bêta₁-adrénergiques situés principalement sur le muscle cardiaque. Cet effet électif n'est cependant pas absolu et, à de fortes doses, le chlorhydrate d'acébutolol inhibe les récepteurs bêta₂-adrénergiques 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. L'acébutolol 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 l'acébutolol a été démontrée par la tachycardie provoquée par l'administration intraveineuse de cet agent chez les rats pauvres en catécholamines. L'effet stabilisateur de l'acébutolol sur la membrane ne s'est pas manifesté aux doses indiquées pour son emploi clinique. L'activité sympathomimétique intrinsèque de l'acébutolol 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 bêtabloquants, comme le propranolol, le métoprolol ou l'aténolol.

Cette propriété fait en sorte de maintenir une certaine stimulation des récepteurs bêta.

L'acébutolol 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.

L'acébutolol 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 (ASC) de la concentration plasmatique de l'acébutolol (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 l'acébutolol 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 l'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.

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'ASC d'environ 100 % par rapport à la posologie unidose par voie orale.

Distribution : L'acébutolol a une faible affinité de liaison avec les protéines plasmatiques (environ 26 %). Enfin, l'acébutolol 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 (LCR).

Métabolisme : APO-ACEBUTOLOL 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 l'acébutolol. Par conséquent, ce phénomène de premier passage n'atténue pas l'action thérapeutique de l'acébutolol.

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'expression 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 d'acébutolol 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-ACEBUTOLOL 100 mg_: Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe pelliculé et sécable, portant les inscriptions « APO » sur « 100 » d'un côté, mais pas d'inscription de l'autre, contient une quantité de chlorhydrate d'acébutolol équivalant à 100 mg d'acébutolol. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

APO-ACEBUTOLOL 200 mg_: Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé et sécable, portant les inscriptions « APO 200 » d'un côté, mais pas d'inscription de l'autre, contient une quantité de chlorhydrate d'acébutolol équivalant à 200 mg d'acébutolol. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

APO-ACEBUTOLOL 400 mg_: Chaque comprimé blanc en forme de capsule, biconvexe et pelliculé, portant une rainure partielle et les inscriptions « APO 400 » d'un côté, mais pas d'inscription de l'autre, contient une quantité de chlorhydrate d'acébutolol équivalant à 400 mg d'acébutolol. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

Composition

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

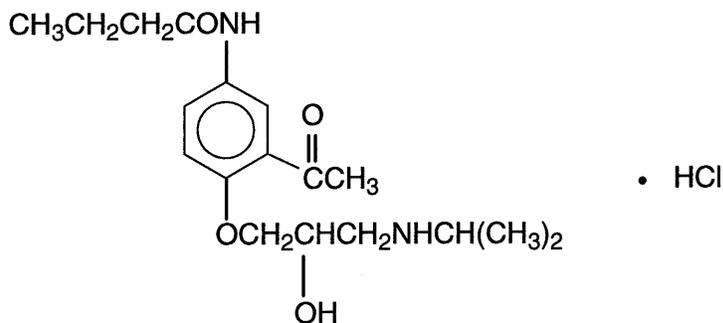
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate d'acébutolol

Nom chimique : chlorhydrate de N-[3-acétyl-4-[2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]-butanamide



Formule développée :

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

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et avec permutation de trois groupes, a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 17 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de l'acébutolol ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 400 mg) d'APO-ACEBUTOLOL (acébutolol) en comprimé à 400 mg (Apotex Inc.) et de MONITAN[®] (acébutolol) en comprimé à 400 mg (Wyeth Ltd.).

Acébutolol (1 x 400 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	3 340 3 439 (24)	3 413 3 468 (18)	98,0	91,7 à 104,8
ASC _I (ng•h/mL)	3 607 3 708 (23)	3 668 3 725 (18)	98,5	92,5 à 104,9
C _{max} (ng/mL)	802 839 (30)	847 882 (33)	94,7	84,8 à 105,8
T _{max} [§] (h)	2,26 (0,71)	2,32 (0,93)	-	-
t _{1/2} [§] (h)	2,91 (0,36)	2,92 (0,49)	-	-
* APO-ACEBUTOLOL (acébutolol) en comprimés à 400 mg (Apotex Inc.)				
[†] MONITAN [®] (acébutolol) en comprimés à 400 mg (Wyeth Ltd.)				
[§] Exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (écart-type) seulement.				

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

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 le volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) 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 du rythme cardiaque, de l'index cardiaque, du rapport dP/dt (contractilité du ventricule gauche) et du débit cardiaque. On observait peu ou pas d'effet sur la tension artérielle, la résistance vasculaire périphérique ou la 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 HIS-ventriculaire.

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 activité sympathomimétique intrinsèque chez des rats pauvres en catécholamines, en induisant une tachycardie par administration i.v. du médicament.

Effets sur la fonction respiratoire

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 n'avait aucun 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.

Effets 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 tension artérielle.

Effets 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

Tableau 3 – Toxicité aiguë

ESPÈCE	SEXE	VOIE	DL ₅₀ (mg/kg)	CONSTATATIONS
Souris	F	i.v.	78	Sédation, convulsions, dépression respiratoire
	M	i.v.	75	
	F	p.o.	> 2 610	
	M	p.o.	> 2 250	
Rat	F	i.v.	120	Sédation, ataxie, dépression respiratoire
	M	i.v.	115	
	F	p.o.	5 200	
	M	p.o.	3 200	
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

Tableau 4 – Toxicité subaiguë et chronique

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{bre} / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
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 225 mg/kg. Dans les groupes recevant de fortes doses, augmentation de la glycémie. Dans le groupe recevant 225 mg/kg, augmentation de la phosphatase alcaline. 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	Toilette réduite, baisse du gain de poids et de la consommation de nourriture dans le groupe recevant 300 mg/kg.
Rat	i.v.	0 2 20	10 F 10 M	4 semaines (5 jours/sem aine)	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.

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{bre} / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
					Augmentation de l'urée sanguine 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	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 point d'injection.
Chien	Orale	0 15 41 113	3 F 3 M	13 semaines	Hypersalivation et vomissements reliés à la dose. Deux décès dans le groupe recevant 113 mg/kg. Augmentation du SGOT et du SGPT 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 AV 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.

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{bre} / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
					Baisse prolongée, liée à la dose, du rythme cardiaque et allongement de l'intervalle PR. Dans le groupe recevant 110 mg/kg, augmentation du potassium sérique et, chez 1 chien, du SGOT et du SGPT.
Chien	i.v.	0 2 20	2 F 2 M	4 semaines	Vomissements à la dose de 20 mg/kg. Les groupes traités ont pris 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	Manque d'équilibre, haut-le-cœur et vomissements liés à la dose immédiatement après administration. Une femelle sous forte dose est morte.

Études de cancérogénicité

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 cancérogène du diacétolol, principal métabolite 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 3 000 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.

Étude de tératogénicité

A) Acébutolol

Tableau 5 – Études de tératogénicité sur l'acébutolol

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N ^{bre} / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
Rat	Orale	0	16	6 ^e au 16 ^e jour de gestation	Aucun signe de tératogénèse ou de toxicité embryonnaire.
		12	17		
		60	17		
Rat	i.v.	0	15	5 ^e au 17 ^e jour de gestation	Aucun signe de tératogénèse ou de toxicité embryonnaire.
		2	16		
		6	15		
		18	15		
Lapin	Orale	0	15	6 ^e au 16 ^e jour de gestation	Aucun signe de tératogénèse ou de toxicité embryonnaire.
		12	16		
		60	17		
Lapin	i.v.	0	15	5 ^e au 20 ^e jour de gestation	Des anomalies fœtales, jamais observées auparavant chez la souche de lapin utilisée, ont été observées à 6 et 18 mg/kg : malformation des côtes, gastroschisis, malformation du septum ventriculaire, dysplasie de
		2	14		
		6	15		
		18	14		

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N ^{bre} / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
					l'appareil génito-urinaire et hernie ombilicale.
Lapin	i.v.	0 6 18	11 15 17	5 ^e au 20 ^e jour de gestation	Baisse du poids moyen des fœtus vivants à 6 mg/kg. Aucun signe de tératogenèse ou de toxicité embryonnaire.

B) Diacétolol**Tableau 6 – Études de tératogénicité sur le diacétolol**

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N ^{bre} / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
Rat	Orale	0	25	5 ^e au 17 ^e jour de gestation	Augmentation non significative de la fréquence de cataractes bilatérales chez les fœtus des rates à la dose de 1 800 mg/kg/jour.
		50			
		300			
		1 800			
Lapin	Orale	0	18	5 ^e au 20 ^e jour de gestation	Augmentation des pertes après implantation (baisse de consommation de nourriture et du gain de poids) à la dose de 450 mg/kg/jour. Aucun signe de tératogénèse.
		50	18		
		150	18		
		450	19		

Phase périnatale et postnatale**Tableau 7 – Études périnatales et postnatales sur l'acébutolol**

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N ^{bre} / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
Rat	Orale	0 50	20	Du 15 ^e jour de gestation	La mortalité postnatale était significativement augmentée

100
200

au 12^e jour
d'allaitement.
sous acébutolol à toutes les
doses (arrêt de lactation chez
quelques rates). La gestation
était légèrement prolongée.

Étude de reproduction

A) Acébutolol

Tableau 8 – Études de reproduction sur l'acébutolol

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N ^{bre} / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
Rat	Orale	0 40 240	13 M 13 F	Mâles* Femelles**	Baisse de la consommation de nourriture à la dose de 240 mg/kg et baisse du gain de poids, liée à la dose, chez la première génération de rats au 14 ^e 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**Tableau 9 – Études de reproduction sur le diacétolol**

ESPÈCE	VOIE	DOSE (mg/kg/jr)	N ^{bre} / DOSE	DURÉE	CONSTATATIONS
Rat	Orale	0 40 200 1 000	30 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).

1. RÉFÉRENCES 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, *et al.* Acebutolol: basis for the prediction of effect on exercise tolerance. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 333-338.
6. Coleman AJ, *et al.* The selective action of β -adrenoceptor blocking drugs and the nature of B1 and B2 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* 1975; 4(Suppl) : 3282-3286 [français].
9. Gotsman MS, *et al.* The treatment of angina pectoris: an objective assessment of oral acebutolol (Sectral). *Clin Trials J* 1974; 11(Suppl): 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 beta-receptor blocking agent acebutolol and propranolol. *Clin Trials J* 1974; 11(Suppl): 59-67.
12. Leary WP. Respiratory effects of acebutolol hydrochloride. A new selective beta-adrenergic blocking agent. *S Afr Med J* 1973; 47: 1245-1248.
13. Leary WP, *et al.* 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(Suppl): 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* 1975; 4(Suppl) : 3273-3277 [français].
16. MacDonald IL, *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: 470-478.
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* 1975; 4(Suppl) : 3228-3233 [français].
18. Tremblay G, *et al.* Dissociation between clinical and exercise responsiveness to beta-blockage in angina. *Int J Clin Pharmacol* 1978; 16(11) : 508-512.
19. Monographie de produit. SECTRAL[®], comprimés de chlorhydrate d'acébutolol à 100, 200, 400 mg, Sanofi-Aventis Canada Inc., Laval (Québec) (date de révision : 19 septembre 2018); n° de contrôle : 217282.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-ACEBUTOLOL
(chlorhydrate d'acébutolol)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée pour APO-ACEBUTOLOL au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-ACEBUTOLOL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-ACEBUTOLOL abaisse la tension artérielle élevée (hypertension). APO-ACEBUTOLOL peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments pour traiter cette affection.

APO-ACEBUTOLOL sert aussi à traiter les douleurs à la poitrine (angine) causées par une ischémie du cœur (maladie causée par l'accumulation de plaque le long des parois internes des artères du cœur, ce qui rétrécit les artères et réduit la circulation vers le cœur).

Les effets de ce médicament :

APO-ACEBUTOLOL appartient à une classe de médicaments appelés « bêtabloquants ». Ces agents bloquent l'action sur le cœur de certaines substances chimiques qui augmentent la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre APO-ACEBUTOLOL régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas APO-ACEBUTOLOL si vous :

- avez un problème médical, surtout un trouble du rythme cardiaque, une insuffisance cardiaque, une faible tension artérielle (hypotension) ou d'autres troubles du cœur ou de la circulation;
- avez une tumeur de la glande surrénale;
- êtes allergique ou hypersensible au chlorhydrate d'acébutolol, à d'autres bêtabloquants ou à tout

autre ingrédient non médicinal d'APO-ACEBUTOLOL.

L'ingrédient médicinal est :

le chlorhydrate d'acébutolol.

Les ingrédients non médicinaux sont :

cire de carnauba, dextrates, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser APO-ACEBUTOLOL si :

- 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;
- vous souffrez d'asthme, de bronchite, d'emphysème ou d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC);
- vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou en vente libre;
- vous souffrez d'allergies;
- vous souffrez de diabète ou d'autres problèmes liés à la glycémie;
- **vous êtes enceinte ou songez à tomber enceinte.** La prise
- d'APO-ACEBUTOLOL pendant la grossesse peut vous causer du tort, à vous ou à votre enfant;
- **vous allaitez.** APO-ACEBUTOLOL passe dans le lait maternel. Vous ne devriez pas allaiter en prenant APO-ACEBUTOLOL;
- vous avez moins de 18 ans.

Si vous devez subir une opération dentaire ou toute autre intervention chirurgicale, dites à votre dentiste ou à votre chirurgien que vous prenez APO-ACEBUTOLOL.

Conduite automobile et utilisation de machines :

Attendez de voir comment vous répondez à APO-ACEBUTOLOL avant d'effectuer des tâches qui requièrent une attention particulière. Les étourdissements et/ou la fatigue peuvent en particulier se produire après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme avec la plupart des médicaments, les interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et les médicaments en vente libre.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-ACEBUTOLOL :

- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, y compris la clonidine et les inhibiteurs calciques (p. ex. le vérapamil administré par voie orale, le diltiazem). Votre médecin doit surveiller étroitement votre état si vous prenez des médicaments en association avec APO-ACEBUTOLOL. Vous pourriez aussi être exposé à un risque accru de dépression si vous utilisez du diltiazem avec APO-ACEBUTOLOL;
- la réserpine, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension et l'agitation grave;
- les médicaments utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique), l'hypertension (tension artérielle élevée) et les rythmes cardiaques anormaux, tels que les bêtabloquants (p. ex. l'aténolol, le bétaxolol, le bisoprolol);
- les médicaments retrouvés dans certains remèdes contre le rhume et certaines gouttes pour le nez (p. ex. la noradrénaline, l'isoprénaline, l'éphédrine, la phényléphrine, la phénylpropanolamine et les dérivés de la xanthine);
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque (p. ex. la disopyramide, l'amiodarone);
- la digoxine (un médicament pour le cœur);
- le fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques;
- les médicaments utilisés pour traiter l'asthme, la bronchite, l'emphysème ou les maladies pulmonaires (p. ex. les bronchodilatateurs comme l'albutérol, l'épinéphrine, le salmétérol et la terbutaline);
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour réduire la douleur et l'enflure (p. ex. l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib);
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, les convulsions, la schizophrénie ou les troubles psychotiques (p. ex. les antidépresseurs tricycliques, les barbituriques, les phénothiazines et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase);
- les médicaments utilisés pour l'anesthésie (p. ex. l'éther, le cyclopropane et le trichloréthylène).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE**MÉDICAMENT**

Votre médecin établira votre dose en fonction de vos besoins médicaux individuels et expliquera quand et comment prendre APO-ACEBUTOLOL. Prenez APO-ACEBUTOLOL exactement comme prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose à peu près au même moment chaque jour. APO-ACEBUTOLOL peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose habituelle pour un adulte :**Pour traiter l'hypertension :**

La dose de départ habituelle est de 100 mg deux fois par jour. Dans certains cas, votre médecin peut vous prescrire une dose plus élevée ou prescrire APO-ACEBUTOLOL en association avec d'autres médicaments pour traiter votre hypertension.

Pour traiter les douleurs à la poitrine causées par une maladie du cœur :

La dose de départ habituelle est de 200 mg deux fois par jour. Dans certains cas, votre médecin peut prescrire une dose plus élevée si nécessaire, jusqu'à une dose maximale recommandée de 300 mg deux fois par jour.

Chez les personnes âgées et les patients ayant des troubles du rein ou du foie :

On utilise en général des doses moins élevées chez les patients plus âgés et chez ceux qui ont des troubles du rein.

Ne cessez pas de prendre APO-ACEBUTOLOL et ne modifiez pas votre dose sans d'abord en parler à votre médecin. Des effets secondaires graves comme des douleurs à la poitrine ou une crise cardiaque peuvent se produire si vous arrêtez brusquement de prendre ce médicament.

Surdose :

Si vous pensez que vous avez pris trop d'APO-ACEBUTOLOL, communiquez avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez une dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires pourraient comprendre :

- la fatigue;
- les nausées;
- les étourdissements;
- les éruptions cutanées.

Signalez tout effet secondaire à votre médecin. APO-ACEBUTOLOL peut causer des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin va décider quand effectuer des tests sanguins et va interpréter les résultats.

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
		Cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Basse tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peut se produire si vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.	√		
	Éruptions cutanées.		√	
	Nausées.	√		
Peu fréquent	Yeux secs.		√	
	Rétrécissement des voies respiratoires (bronchospasme) ou autre trouble des poumons.		√	
	Syndrome ressemblant au lupus : douleurs aux articulations, aux muscles ou à la poitrine lorsque vous toussiez ou respirez, difficulté à respirer		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
	(essoufflement ou respiration difficile).			
	Insuffisance cardiaque congestive : rythme cardiaque irrégulier, faible fréquence cardiaque ou autres changements des symptômes cardiaques.		√	
	Inflammations des poumons/pneumonie : toux, essoufflement, douleurs à la poitrine ou fièvre.		√	
	Augmentation de la sensibilité ou des réactions aux allergènes.		√	
Fréquence inconnue	Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-ACEBUTOLOL, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez APO-ACEBUTOLOL et tous les autres médicaments hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez-le à une température se situant entre 15 et 30 °C. Gardez-le à l'abri de la lumière.

Apportez les comprimés APO-ACEBUTOLOL périmés ou dont vous n'avez plus besoin à votre pharmacie ou au centre de gestion des déchets de votre municipalité.

Déclaration d'effets secondaires

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web « Déclaration des effets indésirables » (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-ACEBUTOLOL :**

- vous pouvez communiquer avec votre professionnel de la santé;

vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour le consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en appelant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 24 octobre 2018