

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TEVA-ACEBUTOLOL** (chlorhydrate d'acébutolol)

Comprimés de 100 mg, 200 mg et 400 mg

Norme Teva

Antihypertenseur et antiangineux

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 7 janvier 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 144080

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol)

Comprimés de 100 mg, 200 mg et 400 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur et antiangineux

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) est un bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques. Les études *in vitro* et les études *in vivo* menées chez l'animal montrent que ce médicament agit de préférence sur les récepteurs β_1 , situés principalement dans le muscle cardiaque. Toutefois, cet effet électif n'étant pas absolu, le chlorhydrate d'acébutolol inhibe également les récepteurs β_2 — situés principalement dans les muscles bronchiques et vasculaires — lorsque les doses utilisées sont plus élevées. L'acébutolol exerce une certaine action agoniste partielle (activité sympathomimétique intrinsèque). Le chlorhydrate d'acébutolol est utilisé dans le traitement de l'hypertension ainsi que dans la prévention de l'angine de poitrine.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur de l'acébutolol n'a pas encore été déterminé, mais les facteurs suivants pourraient en être à l'origine :

- a) diminution du débit cardiaque par antagonisme compétitif de la tachycardie induite par la stimulation des récepteurs bêta du cœur par les catécholamines ;
- b) inhibition de la libération de rénine par les reins ;
- c) inhibition des centres vasomoteurs.

On ignore également le mécanisme précis de l'effet antiangineux, mais l'un des facteurs clés pourrait être la réduction des besoins du myocarde en oxygène, par suite du blocage de l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression systolique et de la vitesse ainsi que de l'ampleur de la contraction du myocarde induite par les catécholamines.

Le chlorhydrate d'acébutolol est assez bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal et subit un effet de premier passage hépatique important, aussi la biodisponibilité du composé parent est-elle d'environ 40 %. Doté d'une activité pharmacologique équipotente à celle du chlorhydrate d'acébutolol, le diacétolol, dérivé *N*-acétyl et principal métabolite, possède une cardiosélectivité plus prononcée chez le chat.

Par conséquent, le métabolisme de premier passage n'atténue pas l'effet thérapeutique du chlorhydrate d'acébutolol. Bien que cela entraîne une légère diminution de la vitesse et de l'ampleur de l'absorption, la prise de nourriture n'a pas d'effet important sur l'ASC (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) du chlorhydrate d'acébutolol.

La demi-vie d'élimination plasmatique du chlorhydrate d'acébutolol est de 3 à 4 heures, tandis que celle de son métabolite, le diacétolol, est de 8 à 13 heures. Après administration du chlorhydrate d'acébutolol par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales d'acébutolol et de diacétolol s'observent après respectivement 2,5 et 3,5 heures.

La cinétique du chlorhydrate d'acébutolol est proportionnelle à la quantité administrée par voie orale lorsque la dose est unique et qu'elle se situe entre 200 et 400 mg. À plus fortes doses, la cinétique n'est plus linéaire, probablement parce que les sites de biotransformation hépatiques sont saturés. De plus, la linéarité disparaît également lors de l'administration de doses multiples, l'ASC augmentant alors d'environ 100 % par rapport à celle observée après la prise d'une dose orale unique. L'excrétion rénale avoisine les 30 % à 40 %, tandis que l'élimination extrarénale, qui comprend l'excrétion dans la bile ainsi que le passage direct à travers la paroi intestinale, compte pour environ 50 % à 60 %.

L'affinité du chlorhydrate d'acébutolol pour les protéines plasmatiques est faible, aussi le taux de liaison ne s'élève-t-il qu'à environ 26 %. Et comme tous deux sont hydrophiles, le chlorhydrate d'acébutolol et son métabolite, le diacétolol, ne se retrouvent qu'en quantités minimales dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés d'acébutolol — comprimés TEVA-ACEBUTOLOL à 200 mg et Monitan[®] à 200 mg — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative bilatérale au cours de laquelle des sujets à jeun ont reçu une dose unique de médicament.

a) Acébutolol

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)			
	TEVA-ACEBUTOLOL (1 x 200 mg)	Monitan[®]** (1 x 200 mg)	Pourcentage de Monitan[®]
ASC _T (ng•h/mL)	1805 1826 (16)	1790 1812 (17)	101
ASC _I (ng•h/mL)	1973 1994 (16)	1961 1982 (16)	101
C _{max} (ng/mL)	376 381 (18)	410 429 (92)	92
t _{max} * (h)	2,6 (0,8)	2,6 (0,9)	
t _{1/2} * (h)	3,3 (1,1)	3,0 (0,4)	

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (ÉT) uniquement.

** Comprimés Monitan[®] à 200 mg (Wyeth Ltée, Canada).

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés d'acébutolol — comprimés TEVA-ACEBUTOLOL à 400 mg et Monitan[®] à 200 mg — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative bilatérale au cours de laquelle des sujets à jeun ont reçu une dose unique de médicament.

a) Acébutolol

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)			
	TEVA-ACEBUTOLOL (1 x 400 mg)	Monitan^{®**} (1 x 400 mg)	Pourcentage de Monitan[®]
ASC _T (ng•h/mL)	4012 4105 (23)	4092 4169 (20)	98
ASC _I (ng•h/mL)	4187 4274 (22)	4261 4333 (19)	99
C _{max} (ng/mL)	868 921 (36)	954 985 (26)	94
t _{max} * (h)	2,50 (0,63)	2,70 (0,07)	
t _{1/2} * (h)	3,80 (0,13)	3,60 (0,15)	

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (ÉT) uniquement.

** Comprimés Monitan[®] à 400 mg (Wyeth Ltée, Canada).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

a) Hypertension : TEVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) est indiqué pour le traitement de l'hypertension légère ou modérée. On peut souvent l'utiliser en association avec d'autres médicaments, en particulier avec des diurétiques thiazidiques. Toutefois, si le médecin juge que le traitement devrait être amorcé avec un bêtabloquant plutôt qu'avec un diurétique, TEVA-ACEBUTOLOL peut être administré en monothérapie dans cette situation clinique.

Chez les patients atteints d'hypertension grave, les bêtabloquants peuvent être utilisés comme partie d'un schéma polychimiothérapeutique comprenant normalement un diurétique et un vasodilatateur.

Le chlorhydrate d'acébutolol est compatible avec les diurétiques et les vasodilatateurs périphériques et se révèle généralement plus efficace lorsqu'il est administré en concomitance avec de tels agents plutôt que seul. D'après l'expérience limitée que l'on possède, il n'existe pas d'incompatibilité entre l'acébutolol et les autres antihypertenseurs.

TEVA-ACEBUTOLOL n'est pas indiqué dans le traitement de la crise hypertensive.

b) Angine de poitrine : TEVA-ACEBUTOLOL est indiqué dans le traitement à long terme des patients souffrant d'angine de poitrine due à une myocardopathie ischémique.

CONTRE-INDICATIONS

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

- 1) bradycardie sinusale ;
- 2) bloc AV du deuxième ou du troisième degré ;
- 3) insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire ;
- 4) insuffisance cardiaque ;
- 5) choc cardiogénique ;
- 6) anesthésie avec un agent produisant une dépression du myocarde (p. ex., éther).

MISES EN GARDE

- a) Une augmentation du taux d'anticorps antinucléaires (AAN) a été observée chez environ 12,5 % des patients recevant du chlorhydrate d'acébutolol de manière prolongée. Un syndrome ressemblant au lupus érythémateux a été observé dans de rares cas (< 1 %) chez des patients qui suivaient un traitement d'entretien par le chlorhydrate d'acébutolol. De semblables symptômes ont été signalés à l'occasion avec d'autres bêtabloquants. Outre l'augmentation du taux d'AAN, les principaux symptômes observés consistaient en une polyarthralgie, une myalgie et une douleur pleurétique, manifestations qui semblent être toutes réversibles à l'arrêt du traitement. Par conséquent, on recommande d'interrompre le traitement si de tels symptômes se manifestent ou que le taux d'AAN demeure élevé, puis de surveiller l'état clinique et sérologique du patient jusqu'à résolution de ces derniers.

b) Insuffisance cardiaque

Il faut se montrer particulièrement prudent lorsqu'on utilise TEVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque. En effet, la stimulation sympathique est essentielle au maintien de la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque, aussi l'inhibition par un bêtabloquant comporte-t-elle toujours le risque de déprimer davantage le myocarde et de précipiter une insuffisance cardiaque. TEVA-ACEBUTOLOL possède une action sélective et n'abolit pas l'effet inotrope des digitaliques sur le muscle cardiaque. Cependant, lorsque ces deux agents sont administrés en concomitance, l'effet inotrope positif des digitaliques peut être amoindri par l'effet inotrope négatif du chlorhydrate d'acébutolol.

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

Avec le temps, la dépression continue du myocarde peut parfois entraîner une insuffisance cardiaque chez les patients qui n'ont pas pourtant pas d'antécédents. Par conséquent, dès les premiers signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque imminente, il faut administrer au patient un traitement digitalique complet et(ou) des diurétiques, puis observer de près la réponse à cette intervention. Si l'insuffisance cardiaque ne cède pas malgré l'administration de digitaliques et de diurétiques, l'administration de TEVA-ACEBUTOLOL doit être interrompue immédiatement.

c) Interruption brusque du traitement par TEVA-ACEBUTOLOL

Les patients qui souffrent d'angine doivent être avertis du risque que présente une interruption brusque du traitement par TEVA-ACEBUTOLOL. En effet, des cas d'exacerbation grave de l'angine et d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires ont été signalés par suite de l'interruption brusque du traitement par d'autres bêtabloquants chez des patients qui souffraient d'angine de poitrine. L'exacerbation de l'angine de poitrine peut ou non précéder la survenue des deux complications mentionnées ici.

Par conséquent, lorsqu'on envisage d'interrompre l'administration de TEVA-ACEBUTOLOL chez un patient atteint d'angine de poitrine, on doit penser à réduire la posologie graduellement tout en observant le patient de près, sans toutefois changer la fréquence des prises. Dans les cas plus urgents, la diminution graduelle de la dose de chlorhydrate d'acébutolol doit se faire sous observation encore plus étroite. Si les symptômes d'angine se détériorent ou qu'une insuffisance coronarienne apparaît, on recommande de reprendre rapidement l'administration du chlorhydrate d'acébutolol, du moins pendant un certain temps.

d) Diverses éruptions cutanées et des cas de xérosis conjonctival associés aux bêtabloquants, dont le chlorhydrate d'acébutolol, ont été signalés. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) — dont les signes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérite sclérosante — s'est manifesté lors de l'administration prolongée d'un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques particulier (le practolol). Bien que ce syndrome n'ait été observé ni avec le chlorhydrate d'acébutolol ni avec d'autres agents semblables, le médecin doit être conscient qu'une réaction de ce genre peut survenir, auquel cas il devra mettre fin au traitement.

e) Une bradycardie sinusale grave peut se manifester pendant l'utilisation du chlorhydrate d'acébutolol, le blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques ne s'opposant pas à l'activité vagale. En pareil cas, on doit réduire la posologie.

f) Les effets délétères possibles d'un traitement prolongé par le chlorhydrate d'acébutolol n'ont pas encore été évalués chez les patients atteints de thyrotoxicose. En masquant les signes cliniques d'une hyperthyroïdie persistante ou de ses complications, TEVA-ACEBUTOLOL peut faire croire à tort que l'état du patient s'améliore. Par conséquent, l'interruption brusque d'un traitement par TEVA-ACEBUTOLOL peut être suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, voire d'une crise thyrotoxique.

g) Emploi durant la grossesse

Des études sur les effets du chlorhydrate d'acébutolol sur la reproduction ont été menées chez le rat et le lapin, études dans lesquelles les animaux ont reçu des doses orales ou intraveineuses allant respectivement jusqu'à 60 mg/kg/jour et 18 mg/kg/jour. Les malformations suivantes ont été observées dans une étude chez le lapin, après administration du produit par voie intraveineuse : malformation des côtes, laparoschisis, anomalie du septum ventriculaire, dysplasie de l'appareil génito-urinaire et hernie ombilicale. Ces observations n'ont pas été confirmées lors d'une étude ultérieure dans laquelle les animaux ont également reçu le

produit par voie intraveineuse. Elles ne l'ont pas été non plus dans une étude dans laquelle il a été administré par voie orale.

Des études ont également été menées avec le diacétolol (c.-à-d. le principal métabolite du chlorhydrate d'acébutolol chez l'homme), études dans lesquelles les animaux ont reçu des doses orales allant jusqu'à 450 mg/kg/jour dans le cas des lapins, et jusqu'à 1800 mg/kg/jour dans le cas des rats. Chez le lapin, l'administration de 450 mg/kg/jour aux mères — dose ayant produit une diminution de la consommation de nourriture et une réduction du gain pondéral — a entraîné une augmentation importante du taux de perte après implantation. Une augmentation statistiquement non significative du nombre de cas de cataractes bilatérales a été observée chez les petits des rates ayant reçu 1800 mg/kg/jour.

Bien qu'on ne dispose actuellement d'aucune donnée concernant l'utilisation du chlorhydrate d'acébutolol chez la femme enceinte, des études ont montré que non seulement l'acébutolol traverse le placenta, mais qu'il en va de même du diacétolol. Par conséquent, TEVA-ACEBUTOLOL ne devrait pas être administré durant la grossesse. Avant d'employer TEVA-ACEBUTOLOL chez une femme en âge de procréer, il convient de soupeser soigneusement les bienfaits potentiels et les risques possibles que comporte ce choix.

h) Allaitement

L'acébutolol et le diacétolol se retrouvent tous deux dans le lait maternel, en concentrations respectivement 7,1 et 12,2 fois plus élevées que celles observées dans le plasma. L'administration de TEVA-ACEBUTOLOL n'est donc pas recommandée durant l'allaitement.

PRÉCAUTIONS

- a) En règle générale, les patients atteints d'une affection bronchospastique ne devraient pas recevoir de β -bloquants. Cependant, comme TEVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) possède une certaine sélectivité pour les récepteurs β_1 -adrénergiques, on peut l'administrer avec prudence aux patients qui sont atteints de maladie bronchospastique et qui ne répondent pas aux autres antihypertenseurs ou qui ne les tolèrent pas. Étant donné toutefois que TEVA-ACEBUTOLOL n'agit pas exclusivement sur les récepteurs β_1 et que ses effets sur ceux-ci sont dose-dépendants, il est préférable d'administrer un agoniste des récepteurs β_2 en concomitance avec la dose minimale de TEVA-ACEBUTOLOL. En pareil cas, il vaut mieux administrer TEVA-ACEBUTOLOL en doses fractionnées, car cela permet d'éviter les concentrations plasmatiques élevées associées aux intervalles posologiques prolongés.

Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients qui prennent des bêtabloquants. En effet, ces derniers peuvent présenter une réaction plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes inhérents aux variations liquidiennes. L'épinéphrine doit être administrée avec prudence, car il se pourrait qu'elle n'exerce pas son action habituelle dans le traitement de l'anaphylaxie. Il est en effet possible que, d'une part, de plus fortes doses soient nécessaires pour enrayer le bronchospasme et que, d'autre part, ces mêmes doses entraînent une stimulation

α -adrénergique excessive pouvant mener à une hypertension, à une bradycardie réflexe, à un bloc cardiaque et même à une potentialisation éventuelle du bronchospasme. Au lieu d'administrer de fortes doses d'épinéphrine, on peut recourir à des mesures de soutien énergiques, telles que l'administration parentérale de liquides et d'agonistes des récepteurs β , dont le salbutamol et l'isoprotérénol (pour maîtriser le bronchospasme), et la norépinéphrine (pour maîtriser l'hypotension).

- b) TEVA-ACEBUTOLOL doit être administré avec prudence chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou chez les diabétiques (en particulier chez ceux dont le diabète est labile), car les β -bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes et symptômes annonciateurs d'une hypoglycémie aiguë.
- c) TEVA-ACEBUTOLOL doit également être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. En effet, bien que le chlorhydrate d'acébutolol soit éliminé principalement dans le tractus gastro-intestinal, son métabolite actif, le diacétolol, est lui éliminé principalement par le rein. Par ailleurs, comme il existe une relation linéaire entre la clairance rénale du diacétolol et la clairance de la créatinine, la dose quotidienne de TEVA-ACEBUTOLOL doit être réduite si la CLcr est inférieure à 50 mL/min.
- d) Le chlorhydrate d'acébutolol a été utilisé sans ajustement posologique particulier chez les personnes âgées, mais comme la biodisponibilité de cet agent et de ses métabolites est environ deux fois plus élevée chez ces patients, il peut s'avérer nécessaire de réduire les doses d'entretien dans cette population. Cette augmentation de la biodisponibilité est probablement due à la diminution du métabolisme de premier passage ainsi qu'à la réduction de la fonction rénale observées chez les personnes âgées.
- e) La posologie de TEVA-ACEBUTOLOL doit être ajustée au cas par cas lorsque d'autres antihypertenseurs sont administrés en concomitance (voir Posologie et administration).
- f) En cas de traitement au long cours, il est nécessaire de vérifier la fonction hépatique périodiquement.
- g) Patients devant subir une chirurgie urgente ou non : Le traitement des patients sous β -bloquants devant subir une chirurgie urgente ou non est controversé. En effet, bien que le blocage des récepteurs β -adrénergiques inhibe la capacité du cœur à répondre à des stimuli réflexes à médiation β -adrénergique, l'interruption brusque du traitement par TEVA-ACEBUTOLOL peut entraîner de graves complications (voir MISES EN GARDE). Certains patients recevant des β -bloquants ont présenté une hypotension prononcée en cours d'anesthésie. On a également signalé des cas où le rétablissement et le maintien du rythme cardiaque ont été difficiles à obtenir. Pour ces raisons, le traitement par TEVA-ACEBUTOLOL doit être interrompu graduellement chez les patients angineux devant subir une intervention chirurgicale non urgente, conformément aux recommandations indiquées sous *Interruption brusque du traitement par TEVA-ACEBUTOLOL* (voir MISES EN GARDE). Selon les données dont on dispose, après l'arrêt du traitement, les effets cliniques et physiologiques du blocage bêta-adrénergique auront tous disparu au bout de 72 heures. Étant donné que TEVA-ACEBUTOLOL est un inhibiteur compétitif des agonistes

β -adrénergiques, l'administration de doses suffisantes d'un agoniste, comme l'isoprotérénol, peut permettre, si besoin est, d'en abolir les effets en chirurgie d'urgence.

- h) Emploi chez les enfants : Faute d'expérience dans ce groupe d'âge, l'administration de chlorhydrate d'acébutolol n'est pas recommandée chez les enfants.
- i) Interactions médicamenteuses : Les agents qui entraînent un appauvrissement des catécholamines, comme la réserpine, peuvent avoir des effets additifs en cas d'administration concomitante avec des β -bloquants. Par conséquent, les signes de bradycardie marquée — manifestation qui peut donner lieu à des vertiges, à un évanouissement ou un état présyncopal, ou encore à une hypotension orthostatique sans tachycardie compensatoire — doivent être surveillés de près chez les patients qui reçoivent TEVA-ACEBUTOLOL en concomitance avec un agent qui réduit les stocks de catécholamines.

Des cas de réaction hypertensive exagérée ont été signalés chez des patients ayant reçu en concomitance des antagonistes bêta-adrénergiques et des stimulants alpha-adrénergiques — comme entre autres ceux que l'on retrouve dans les préparations contre le rhume et les gouttes nasales (vasoconstricteurs) —, aussi les patients qui prennent des β -bloquants doivent-ils être avertis de ce risque.

Aucune interaction médicamenteuse importante n'a été signalée entre le chlorhydrate d'acébutolol et la digoxine, l'hydrochlorothiazide, l'hydralazine, la sulfapyrazone, les contraceptifs oraux, le tolbutamide et la warfarine.

Si l'on décide d'interrompre le traitement chez un patient qui reçoit à la fois un β -bloquant et de la clonidine, il faut commencer par cesser l'administration du β -bloquant plusieurs jours avant de mettre graduellement fin au traitement par la clonidine, car il semblerait qu'en raison du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, le syndrome de sevrage de clonidine faisant suite à l'arrêt du traitement puisse être trop prononcé (voir les renseignements posologiques de la clonidine).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus graves signalés avec l'utilisation du chlorhydrate d'acébutolol sont l'insuffisance cardiaque, la bradycardie (grave) et le bronchospasme.

Les effets secondaires signalés le plus souvent sont la fatigue, la dyspnée, les nausées, les étourdissements, l'hypotension et les éruptions cutanées.

Les effets indésirables indiqués ci-dessous ont été regroupés par système ou appareil.

Appareil cardiovasculaire : insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE) ; effets secondaires à la diminution du débit cardiaque, comprenant entre autres la syncope, des vertiges, la sensation de tête légère et l'hypotension orthostatique ; bradycardie grave ; allongement de l'espace PR ; bloc AV du deuxième ou du troisième degré ; arrêt sinusal ; palpitations ; douleur thoracique ; froideur des membres ; phénomène de Raynaud ; bouffées vasomotrices ; douleurs dans les jambes ; œdème.

Système nerveux central : céphalées ; étourdissements ; dépression mentale ; fatigue ou somnolence ; sensation de tête légère ; anxiété ; acouphène ; faiblesse ; confusion ; rêves d'aspect réel ; paresthésie ; insomnie.

Appareil digestif : nausées et vomissements ; brûlures d'estomac ; indigestion ; flatulence ; douleur abdominale ; diarrhée ; constipation.

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

Réactions allergiques – Dermatologie : (voir MISES EN GARDE) urticaire ; prurit ; transpiration ; dermatite exfoliative ; éruptions psoriasiformes ; syndrome lupique avec arthralgie, myalgie, dyspnée et douleur pleurétique, réversible à l'arrêt du traitement.

Yeux, oreilles, nez, gorge : vue brouillée et troubles visuels non spécifiques ; démangeaisons oculaires ; conjonctivite.

Effets divers : gain pondéral ; perte de l'appétit ; diminution de la libido ; frissons ; pollakiurie ; nycturie.

Épreuves de laboratoire : cas occasionnels d'augmentation des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la lactico-déshydrogénase ; anticorps antinucléaires positifs (voir MISES EN GARDE).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes : Les signes de surdosage les plus fréquents avec les bêtabloquants sont la bradycardie, l'insuffisance cardiaque, l'hypotension, le bronchospasme et l'hypoglycémie.

Traitement : Tous les cas de surdosage commandent une interruption de l'administration de TEVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) et une surveillance étroite du patient. De plus, les mesures thérapeutiques suivantes sont recommandées, si besoin est :

1. Bradycardie : Administrer de l'atropine ou un autre anticholinergique.
2. Bloc cardiaque (1^{er} ou 2^e degrés) : Administrer de l'isoprotérénol ou poser un stimulateur cardiaque transveineux.
3. Insuffisance cardiaque : Administrer le traitement classique.
4. Hypotension (selon les facteurs associés) : L'administration d'épinéphrine plutôt que d'isoprotérénol ou de norépinéphrine peut être utile, en sus de l'atropine et des digitaliques (voir Précautions concernant l'emploi de l'épinéphrine chez les patients sous bêtabloquants).
5. Bronchospasme : Administrer de l'aminophylline ou de l'isoprotérénol.

6. Hypoglycémie : Administrer du glucose par voie intraveineuse.

TEVA-ACEBUTOLOL et son principal métabolite sont tous les deux dialysables.

Il est important de ne pas oublier que TEVA-ACEBUTOLOL est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et que par conséquent, l'administration de fortes doses d'isoprotérénol devrait pouvoir contrecarrer plusieurs des effets causés par la prise d'une dose trop élevée de TEVA-ACEBUTOLOL. Cela dit, il ne faut pas sous-estimer non plus les complications qu'une dose excessive d'isoprotérénol peut entraîner.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose de TEVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) doit toujours être ajustée en fonction des besoins du patient, selon les recommandations suivantes :

Hypertension

Bien que TEVA-ACEBUTOLOL s'emploie généralement avec d'autres antihypertenseurs, en particulier avec des diurétiques thiazidiques, il peut également être utilisé seul (voir Indications).

Le traitement par TEVA-ACEBUTOLOL doit être amorcé à la dose de 100 mg *bid*. Si aucune réponse satisfaisante n'a été obtenue après une semaine, on recommande de porter la dose à 200 mg *bid*. Dans certains cas, on devra augmenter la dose quotidienne par plusieurs paliers de 100 mg *bid*, mais il faudra respecter un intervalle d'au moins deux semaines entre chaque palier et veiller à ne pas dépasser 400 mg *bid*. La dose d'entretien se situe entre 400 et 800 mg *bid*. Si le patient réagit bien à une dose de 400 mg ou moins, la dose quotidienne peut être administrée en entier le matin. Les doses quotidiennes supérieures à 400 mg devaient être administrées en deux prises égales.

Angine de poitrine

La dose d'attaque est de 200 mg *bid*. Si aucune réponse satisfaisante n'a été obtenue après deux semaines, on recommande de porter la dose à 300 mg *bid*.

La dose d'entretien habituelle pour le traitement de l'angine de poitrine est de 200 à 600 mg *bid* de TEVA-ACEBUTOLOL, administrés en deux doses fractionnées.

On peut essayer d'administrer une dose d'entretien plus faible, soit 100 mg *bid*, si l'angine est bien maîtrisée avec dose quotidienne de 400 mg.

Emploi chez les personnes âgées

La biodisponibilité de l'acébutolol étant environ deux fois plus élevée chez les personnes âgées, il est probable que celles-ci aient besoin de doses d'entretien plus faibles.

Emploi chez les insuffisants rénaux

La dose quotidienne de chlorhydrate d'acébutolol doit être réduite de moitié ou des trois quarts si la clairance de la créatinine est respectivement inférieure à 50 mL/min ou 25 mL/min (voir Précautions).

TEVA-ACEBUTOLOL et son principal métabolite sont tous les deux dialysables.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

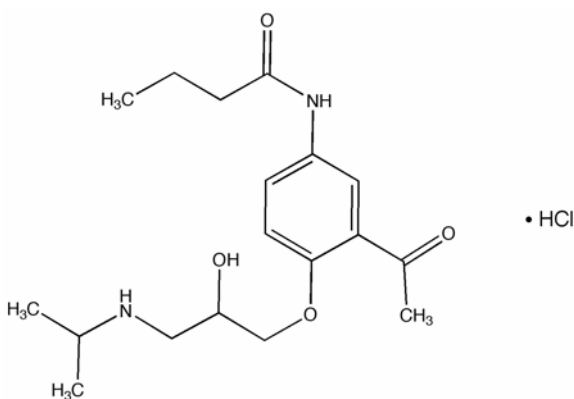
Substance médicamenteuse

Nom de marque : TEVA-ACEBUTOLOL

Dénomination commune : Chlorhydrate d'acébutolol

Dénomination systématique : Chlorhydrate de *N*-[3-acétyl-4[2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]butanamide

Formule développée :



Formule et masse moléculaires : $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$ 372,89

Description : Fine poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé, pratiquement inodore, soluble dans l'eau et le méthanol, et très légèrement soluble dans l'acétone et le dichlorométhane.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

TEVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) à 100 mg : Chaque comprimé biconvexe pelliculé de forme ronde et de couleur blanc cassé, uni d'un côté et portant un « N » modifié au-dessus du nombre 100 gravé de l'autre contient l'équivalent de 100 mg d'acébutolol sous forme de chlorhydrate. Flacons de 100 comprimés.

TEVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) à 200 mg : Chaque comprimé biconvexe pelliculé de forme ovale et de couleur blanc cassé, portant l'inscription « no|vo » gravée d'un côté et « 200 » de l'autre contient l'équivalent de 200 mg d'acébutolol sous forme de chlorhydrate. Flacons de 100 comprimés.

TEVA-ACEBUTOLOL (chlorhydrate d'acébutolol) à 400 mg : Chaque comprimé pelliculé de forme oblongue et de couleur crème, portant l'inscription « no|vo » gravée d'un côté et « 400 » de l'autre contient l'équivalent de 400 mg d'acébutolol sous forme de chlorhydrate. Flacons de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Effet sur l'appareil cardiovasculaire

Chez le chat et le chien, l'administration de faibles doses de chlorhydrate d'acébutolol produit un blocage de la tachycardie induite par l'isoprotérénol (effet chronotrope). De plus fortes doses sont toutefois nécessaires pour contrer l'hypotension produite par l'isoprotérénol. De semblables résultats ont été observés chez le chat et le cobaye anesthésiés.

Chez l'homme, l'administration de 5 mg par voie intraveineuse ou de 100 mg par voie orale a contrecarré la tachycardie induite par l'isoprotérénol, mais l'effet de ce dernier sur le VEMS n'a pas été modifié. Une inhibition dose-dépendante de la tachycardie réflexe en réponse à l'inclinaison passive du corps a été observée. Le chlorhydrate d'acébutolol a produit une réduction marquée de la tachycardie induite par l'effort.

Chez le chien anesthésié, l'administration de doses élevées (10 – 20 mg/kg) de chlorhydrate d'acébutolol par perfusion lente a entraîné un allongement de l'espace PR et une diminution de la dP/dt.

Chez l'être humain, l'administration orale ou intraveineuse de chlorhydrate d'acébutolol entraîne généralement une réduction dose-dépendante de la fréquence cardiaque, de l'indice cardiaque, de la dP/dt (contractilité du ventricule gauche) ainsi que du débit cardiaque. On observe cependant peu d'effet sur la pression sanguine, la résistance vasculaire périphérique ou la fonction pulmonaire (VEMS et CV).

À faibles doses (0,05 – 0,5 mg/kg), le chlorhydrate d'acébutolol permet de maîtriser les arythmies à médiation sympathique chez plusieurs espèces animales. Les arythmies induites par la ouabaïne (chez le chien anesthésié et le lapin conscient) peuvent être maîtrisées par l'administration de fortes doses par voies intraveineuse ou orale. Le chlorhydrate d'acébutolol réduit les arythmies ventriculaires chez le chien ayant subi une ligature des coronaires.

Les études électrophysiologiques menées chez l'homme montrent que l'acébutolol entraîne une prolongation du temps de conduction AV et une augmentation de la période réfractaire du nœud AV sans modifier de manière significative le temps de récupération du nœud sinusal, non plus que la période réfractaire auriculaire ou l'intervalle HV.

Trois modèles animaux ont permis de montrer que le chlorhydrate d'acébutolol a un effet stabilisant sur la membrane, mais cette action ne s'observe pas aux doses employées habituellement en clinique.

La tachycardie provoquée par l'administration intraveineuse du produit chez des rats privés de catécholamines montre que l'acébutolol est doté d'une activité sympathomimétique intrinsèque.

Effet sur la fonction pulmonaire

L'effet du chlorhydrate d'acébutolol sur la résistance des voies respiratoires (VEMS et CV) a été évalué chez 15 patients souffrant d'asthme bronchique à qui l'on a administré des doses orales de

100 mg ou 200 mg, et dont 9 se sont prêtés à une mesure du débit maximal. Aucun bronchodilatateur n'a été utilisé. Aucun des paramètres de la fonction pulmonaire n'a été affecté de manière significative par le médicament. L'un des sujets a été pris de bronchospasme à la dose de 100 mg, mais non à la dose de 200 mg.

Chez les asthmatiques, une diminution minime du VEMS, de la CV ainsi que du débit de pointe a été observée par suite de l'administration d'acébutolol par voie intraveineuse. Toutefois, l'acébutolol a réduit l'effet bronchodilatateur de l'isoprénaline chez les asthmatiques, de même que le VEMS et la conductance aérienne spécifique. Dans une autre étude, l'administration d'acébutolol (300 mg) n'a pas eu d'effet sur la bronchodilatation induite par l'isoprénaline.

Effet sur la rénine plasmatique

L'administration de chlorhydrate d'acébutolol à des patients hypertendus a produit une diminution statistiquement significative du taux de rénine plasmatique, diminution qui s'est trouvée être en corrélation avec la réduction de la tension artérielle.

Effet sur la lipolyse et la glycogénolyse

L'administration de chlorhydrate d'acébutolol à des volontaires en bonne santé n'a pas eu d'incidence sur le glucose, les triglycérides ou le cholestérol sériques. Après administration d'isoprotérénol, la libération des acides gras libres a été inhibée. Le chlorhydrate d'acébutolol a potentialisé l'hypoglycémie initiale provoquée par l'insuline, mais il n'a pas retardé le retour de la glycémie à la normale.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce animale	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)	Observations
Souris	F	i.v.	78	Sédation, convulsions, dépression respiratoire.
	M	i.v.	75	
	F	orale	> 2610	
	M	orale	< 2250	
Rats	F	i.v.	120	Sédation, ataxie, dépression respiratoire.
	M	i.v.	115	
	F	orale	5200	
	M	orale	3200	
Chiens	M/F	i.v.	> 40 à < 63	Haut-le-cœur, vomissements, ataxie, pouls faible et dépression respiratoire
	M/F	orale	> 150 à < 500	

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Espèce animale	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
Rat	i.v.	0 5 15 40	10 F 10 M	4 sem.	Les rats ayant reçu 40 mg/kg se sont effondrés dans les 5 secondes suivant l'administration du produit, mais ils se sont tous rétablis dans les 2 minutes suivantes. Augmentation de la quantité d'urine excrétée et du poids de la rate dans le groupe ayant reçu 40 mg/kg. Légère réaction inflammatoire au point d'injection.
Rat	orale	0 20 60 300	40 F 40 M	78 sem.	Réduction du toilettage, diminution du gain pondéral et de l'appétit dans le groupe ayant reçu 300 mg/kg.
Chien	i.v.	0 5 30	4 F 4 M	4 sem.	Immédiatement après l'administration produit : démarche chancelante, haut-le-cœur et vomissements associés à la dose. Décès d'une chienne après administration de la forte dose.

Chien	orale	0 20 40 110	4 F 4 M	52 sem.	Vomissements occasionnels à toutes les doses. Sédation et salivation, surtout chez les chiens ayant reçu 110 mg/kg. Ralentissement cardiaque prolongé et allongement de l'espace PR dose-dépendants. 110 mg/kg : augmentation du potassium sérique et, chez un chien, augmentation de l'ALAT et de l'ASAT.
-------	-------	----------------------	------------	---------	--

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

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

Aucun signe manifeste de toxicité n'a été observé dans l'une ou l'autre des études. La fréquence des tumeurs observée chez les animaux traités par le chlorhydrate d'acébutolol n'a pas été plus importante que celle observée chez les animaux témoins.

Le pouvoir carcinogène du diacétolol, principal métabolite du chlorhydrate d'acébutolol chez l'être humain, a été étudié chez le rat de la lignée CD. Des groupes de 85 mâles et 85 femelles ont reçu des doses de 100, 500 ou 3000 mg/kg/jour pendant 104 semaines par le biais de leur alimentation. Les animaux témoins utilisés, mâles comme femelles, étaient au nombre de 145. Le diacétolol n'a pas présenté de potentiel carcinogène.

Par ailleurs, ni le chlorhydrate d'acébutolol, ne le diacétolol n'ont présenté de potentiel mutagène dans le test de Ames.

Études sur le pouvoir tératogène

A) Acébutolol

Espèce animale	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
Rat	orale	0	16	Du 6 ^e au 16 ^e jour de la gestation	Absence de signe de tératogénicité et d'embryogénicité.
		12	17		
		60	17		
Rat	i.v.	0	15	Du 5 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Absence de signe de tératogénicité et d'embryogénicité.
		2	16		
		6	15		
		18	15		
Lapin	orale	0	15	Du 6 ^e au 16 ^e jour de la gestation	Absence de signe de tératogénicité et d'embryogénicité.
		12	16		
		16	17		
Lapin	i.v.	0	15	Du 5 ^e au 20 ^e jour de la gestation	6 et 18 mg/kg : Anomalies fœtales non notées antérieurement chez la lignée de lapins utilisée, à savoir : anomalies des côtes, laparoschisis, anomalie du septum ventriculaire, dysplasie de l'appareil génito-urinaire et hernie ombilicale.
		2	14		
		6	15		
		18	14		
Lapin	i.v.	0	11	Du 5 ^e au 20 ^e jour de la gestation	Réduction significative du poids moyen des fœtus en vie à 6 mg/kg. Absence de signe de tératogénicité et d'embryogénicité.
		16	15		
		18	17		

B) Diacétolol

Espèce animale	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
Rat	orale	0	25	Du 5 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Augmentation non significative de la fréquence de cataractes bilatérales chez les fœtus de mères ayant reçu la dose de 1800 mg/kg/jour.
		50			
		300			
		1800			
Lapin	orale	0	18	Du 5 ^e au 20 ^e jour de la gestation	Augmentation des pertes <i>in utero</i> (baisse de l'appétit et du gain pondéral) à la dose de 450 mg/kg/jour. Absence de signe de tératogénicité.
		50	18		
		150	18		
		450	19		

Étude sur le développement périnatal et postnatal

Espèce animale	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
Rat	orale	0 50 100 200	20	Du 15 ^e jour de la gestation jusqu'au 12 ^e jour de l'allaitement	Hausse significative du nombre de décès après la naissance chez les petits des trois groupes de mères ayant reçu l'acébutolol (interruption de l'allaitement chez certaines rates). Légèrement augmentation de la durée de la gestation.

Étude sur la reproduction

A) Acébutolol

Espèce animale	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
Rat	orale	0 40 240	13 M 25 F	Mâles* Femelles**	Réduction de la consommation de nourriture dans le groupe ayant reçu 240 mg/kg et réduction dose-dépendante du gain pondéral des rates de la première génération au 14 ^e jour de la gestation. Absence de signe de tératogénicité ou d'effets indésirables sur le comportement maternel, l'allaitement ou la performance de reproduction en général.

* Mâles : Traités pendant 9 semaines avant l'accouplement.

** Femelles : Traitées pendant 2 semaines avant l'accouplement ainsi que pendant la gestation et l'allaitement (2 générations).

B) Diacétolol

Espèce animale	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Observations
Rat	orale	0 40 200 1000	15 M 30 F	Mâles* Femelles**	Absence d'effet significatif sur la performance de reproduction et la fécondité.

* Mâles : Traités pendant 9 semaines avant l'accouplement.

** Femelles : Traitées pendant 2 semaines avant l'accouplement ainsi que pendant la gestation et l'allaitement (2 générations).

RÉFÉRENCES

1. Abengowe CV. A double-blind comparison of acebutolol (Sectral[®]) and propranolol (Inderal[®]) in the treatment of hypertension in black Nigerian patients. *J Int Med Res* 1985; 13: 116-21.
2. Basil B, Jordan R. Pharmacological properties of diacetolol (M & B 16,942), a major metabolite of acebutolol. *Eur J Pharmacol* 1982; 80:47-56.
3. Basil B, Jordan R, Loveless AH, Maxwell DR. β -Adrenoceptor blocking properties and cardioselectivity of M & B 17,803A. *Br J Pharmac* 1973;48:198-211.
4. Basil B, Jordan R, Loveless AH, Maxwell DR. A comparison of the experimental anti-arrhythmic properties of acebutolol (M&B 17,803), propranolol and practolol. *Br J Pharmac* 1974; 50:323-33.
5. Bianchetti G, Boutroy MJ, Dubric C, et al. Placental transfer and pharmacokinetics of acebutolol and N-acetyl acebutolol in the newborn. *Br J Pharmacol* 1981; 72:135P-6.
6. Chernecki W, Das PK, Dhalla NS, Sharma GP. Cardiovascular effects of acebutolol following coronary artery occlusion and reperfusion in anaesthetized dog. *Br J Pharmac* 1978; 64:265-72.
7. Cody RJ, Calabrese LH, Clough JD, et al. Development of antinuclear antibodies during acebutolol therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25:8005.
8. Coleman AJ, Leary WP. Cardiovascular effects of acebutolol (M & B 17,803A), in exercising man; a comparative study with practolol and propranolol. *Curr Ther Res* 1972; 14:673-8.
9. Coleman AJ, Leary WP, Asmal AC. Isoproterenol blockade in man; comparison between penbutalol and acebutolol. *Curr Ther Res* 1974; 16:64-79.
10. Cuthbert MF, Owusu-Ankornah K. The effect of M & B 17,803A, a new beta-adrenoceptor antagonist, on the cardiovascular responses to tilting and isoprenaline in man. *Br J Pharmacol* 1971; 43:639-48.
11. Dadidov M. Acebutolol in essential hypertension: results of two multicenter studies against placebo and propranolol. *Am Heart J* 1985; 109:1158-67.
12. De Calmer PBS, Chatterjee SS, Cruickshank JM, et al. Beta-blockers and asthma. *Br Heart J* 1978; 40: 184-9.
13. DiBianco R, Singh S, Singh JB, et al. Effects of acebutolol on chronic stable angina pectoris. A placebo-controlled, double-blind, randomized crossover study. *Circulation* 1980; 62:1179-87.

14. DiBianco R, Singh S, Shah PM, et al. Comparison of the antianginal efficacy of acebutolol and propranolol. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1982; 65:1119-2.8.
15. Gabriel R, Kaye CM, Sankey MG. Preliminary observations on the excretion of acebutolol and its acetyl metabolite in the urine and faeces of man. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33:386-7.
16. Gibbons DO, Lant AF. Comparative effects of acebutolol and practolol on the lipolytic response to isoprenaline. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3: 17784.
17. Jackson CD, Fishbein L. A toxicological review of beta-adrenergic blockers. *Fundam Appl Toxicol* 1986; 6:395-422.
18. Kaye CM, Oh VMS. The biliary excretion of acebutolol in man. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28:449-50.
19. Kumana CR, Kaye CM, Leighton M, et al. Cardiac and pulmonary effects of acebutolol. *Lancet* 1975; 2:89--93.
20. Leary WP, Coleman AJ. Cardiovascular effects of M & B 17,803A in man. *SA Med J* 1972; 46:1202-3.
21. Leary WP, Coleman AJ, Asmal AC. Respiratory effects of acebutolol hydrochloride. A new selective beta-adrenergic blocking agent. *SAfr Med J* 1973; 47:1245-8.
22. Lee G, DeMaria AN, Favrot L, et al. Efficacy of acebutolol in chronic stable angina using single-blind and randomized double-blind protocol. *J Clin Pharmacol* 1982; 22:371-8.
23. Lejeune P, Gunselmann W, Hoppe I, et al. Effects of a fixed combination of low dose nifedipine and acebutolol on essential hypertension: comparison with standard dose acebutolol. *Clin Exp Hypertens* 1985; 7:1541-52.
24. Lucsko M, Guedon J. The evaluation of acebutolol in hypertension: effects on haemodynamics and plasma renin activity. *Clin Trials J* 1974; 11 (3):86-91.
25. Marrott PK, Ruttley MST, Jenkins PM, Muir JR. The electrophysiological evaluation of intravenous acebutolol, a β -blocking drug. *Eur J Cardiol* 1977; 6:117-30.
26. Meffin PJ, Winkle RA, Peters FA, Harrison DC. Acebutolol disposition after intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22:557-67.
27. Meffin PJ, Winkle RA, Peters FA, Harrison DC. Dose-dependent acebutolol disposition after oral administration. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24:542-7.

28. Newman RJ. Comparison of propranolol, metoprolol, and acebutolol on insulin-induced hypglycaemia. *Br Med J* 1976; 2:447-9.
29. Pandhi P, Sethi V, Sharma BK, et al. Double-blind, cross-over clinical trial of acebutolol and propranolol in angina pectoris. *Int J Clin Pharmacol* 1985; 23:598-600.
30. Pandhi P, Sethi V, Sharma BK, et al. Double blind, cross-over clinical trial of acebutolol and propranolol in mild to moderate essential hypertension. *Int J Clin Pharmacol* 1985; 23:606-8.
31. Roux A, Aubert P, Guedon J, Flouvat B. Pharmacokinetics of acebutolol *in* patients with all grades of renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17:339--48.
32. Ryan JR. Clinical pharmacology of acebutolol. *Am Heart J* 1985; 109:1131-6.
33. Sada H, Ban T. Effects of acebutolol and other structurally related beta adrenergic blockers on transmembrane action potential in guinea-pig papillary muscles. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215 :507-14.
34. Sharma PL. Effect of acebutolol, a new beta-receptor antagonist on heart rate and rate-pressure product in normal subjects. *Int J Clin Pharmacol* 1976; 14:290-7.
35. Singh BN, Thoden WR, Ward A. Acebutolol. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy *in* hypertension, angina pectoris and arrhythmia. *Drugs* 1985; 29:531-69.
36. Wahl J, Singh BN, Thoden WR. Comparative hypotensive effects of acebutolol and hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind multicenter evaluation. *Am Heart J* 1986; 111:353-61.
37. Zaman R, Jack DB, Kendall MJ. The penetration of acebutolol and its major metabolite, diacetolol, into human cerebrospinal fluid and saliva. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12:427-9.
38. FDA Summary Basis for Approval Documents for Sactal[®] (Ives Labs/American Home Products) NDA #18-917; 1984.
39. Two-way crossover bioequivalence study of Teva Canada Limited and Wyeth (Monitan[®]) 200 mg acebutolol tablets *in* fasting volunteers. Avril 1992. Données internes de Teva Canada Limitée.
40. Two-way crossover bioequivalence study of Teva Canada Limited and Wyeth (Monitan[®]) 400 mg Acebutolol HCl tablets in fasting volunteers. Janvier 1994. Données internes de Teva Canada Limitée.