

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

# SECTRAL<sup>®</sup> 40 mg/ml, solution buvable acebutolol

## DENOMINATION

SECTRAL 40 mg/ml, solution buvable.

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Sectral 40 mg/ml :

Acébutolol .....40 mg/ml

Excipients : acide citrique monohydraté, citrate de sodium, saccharine sodique, propylène glycol, alcool, huile essentielle d'orange douce, arôme d'abricot, eau purifiée.

## FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en flacon

## DONNEES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle

### Posologie et mode d'administration

Cette présentation est réservée à l'enfant ou à toute autre personne pour laquelle la forme gouttes buvables est plus adaptée, en particulier lorsque la prise de comprimés s'avère difficile, voire impossible ou encore lorsque des doses inférieures à 200 mg par prise sont nécessaires. La dose habituelle au début du traitement de l'hypertension artérielle est de 10 mg/kg/j en 2 prises. Elle doit être adaptée selon l'effet sur les chiffres de la pression artérielle. Une dose de 10 mg/kg/j est le plus souvent suffisante dans l'hypertension artérielle essentielle. La posologie peut être augmentée dans l'hypertension artérielle secondaire d'origine rénovasculaire jusqu'à 15 voire 20 mg/kg/j. Remarque : Sectral, solution buvable, contient 80 mg d'éthanol par ml de solution : cette concentration ne paraît pas devoir entraîner d'effet clinique aux doses thérapeutiques usuelles.

### Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS être utilisé dans les cas suivants :

- asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères,
- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,
- choc cardiogénique,
- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés
- angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie),
- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),
- bradycardie (< 45-50 battements par minute),
- phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans leurs formes sévères,
- phéochromocytome non traité,
- hypotension,
- hypersensibilité à l'acébutolol,
- antécédent de réaction anaphylactique,
- allaitement,
- **association à la floctafénine et au sultopride** (cf. Interactions médicamenteuses).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas **d'association avec l'amiodarone** (cf. Interactions médicamenteuses).

### Mises en garde et précautions particulières d'emploi

#### Mises en garde

- Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

#### Précautions d'emploi

- Arrêt du traitement :

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives :

Les bêta-bloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.

En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêtamimétiques.

- Insuffisance cardiaque :

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, l'acébutolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

- Bradycardie :

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

- Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré :

Etant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

- Angor de Prinzmetal :

Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêta-bloquant bêta-1 cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

- Troubles artériels périphériques :

Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêta-bloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêta-bloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.

- Phéochromocytome :

L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

- Sujet âgé :

Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

- Insuffisant rénal :

En cas d'insuffisance rénale, il convient d'adapter la posologie à l'état de la fonction rénale : en pratique, il suffit de surveiller le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 batt/min au repos).

- Sujet diabétique :

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

- Psoriasis :

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.

- Réactions allergiques :

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf. Interactions médicamenteuses) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

- Anesthésie générale :

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :
  - chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants,
  - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
- Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

- Thyrotoxicose :

Les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

- Sportifs :

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Ce médicament contient 80 mg d'alcool par ml de solution. Il est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.

Ce médicament contient 1.3 mg de sodium par ml de solution buvable : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

## Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### **Associations contre-indiquées**

- **Floctafénine** : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.
- **Sultopride** : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire notamment de torsades de pointes.

### **Associations déconseillées**

- **Amiodarone** : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil)** : troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

- **Anesthésiques volatils halogénés** : réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants (l'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants). En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

- **Anticholinestérasiques (galantamine, donépézil, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambénonium..)** : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants). Surveillance clinique régulière.

- **Baclofène** : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

- **Insuline, sulfamides hypoglycémiantes** : tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. Prévenir le malade et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance sanguine.

- **Clonidine et autres antihypertenseurs centraux (alphaméthylidopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine)** : augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

- **Propafénone** : troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

- **Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride)** : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.

### Associations à prendre en compte

- **AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2 et acide acétylsalicylique (aspirine)  $\geq 3g/j$** : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

- **Amifostine** : majoration de l'effet antihypertenseur.

- **Antagonistes du calcium (dihydropyridines)** : hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'ajouter aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

- **Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques** : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

- **Méfloquine** : risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

- **Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine)** : majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

## Grossesse et allaitement

### Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais le plus souvent cette rémanence est sans conséquence clinique. Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf. Surdosage), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

### Allaitement

En cas de traitement par l'acébutolol, l'allaitement est contre-indiqué en raison d'un passage important dans le lait et des risques d'hypoglycémie et de bradycardie auxquels le nouveau-né est exposé (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

## Effets indésirables

### Au plan clinique

- Les plus fréquemment rapportés :

- asthénie,

- refroidissement des extrémités,
- bradycardie, sévère le cas échéant,
- troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements),
- impuissance,

- Beaucoup plus rarement :

- ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant,
- insuffisance cardiaque,
- chute tensionnelle,
- bronchospasme,
- hypoglycémie,
- syndrome de Raynaud,
- aggravation d'une claudication intermittente existante,
- diverses manifestations cutanées y compris éruptions psoriasiformes ou exacerbation d'un psoriasis (cf. Précautions d'emploi),
- exceptionnellement, pneumopathies d'origine immuno-allergique.

**Au plan biologique :**

On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

**Surdosage**

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration par voie veineuse:

- d'atropine, 1 à 2 mg en bolus,
- de glucagon à la dose de 10 mg en bolus lent, suivi si nécessaire d'une perfusion de 1 à 10 mg par heure,
- puis, si nécessaire  
soit d'isoprénaline en injection lente à la dose de 15 à 85 µg, l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 µg,
- ou soit de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

**Propriétés pharmacodynamiques**

**BETA-BLOQUANT / SELECTIF**

(C07AB04 : système cardiovasculaire).

L'acébutolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- activité bêta-bloquante bêta-1 sélective,
- effet antiarythmique,
- pouvoir agoniste partiel (activité sympathomimétique intrinsèque modérée).

### Propriétés pharmacocinétiques

#### **Absorption**

Administré par voie orale, l'acébutolol est rapidement et presque complètement résorbé ; toutefois, l'effet de premier passage hépatique est important et la biodisponibilité est de 40 % ; le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 à 4 heures environ.

A noter que chez l'enfant, la concentration plasmatique maximale est légèrement plus élevée, pour une résorption globalement comparable à celle de l'adulte.

#### **Métabolisme**

La majorité de l'acébutolol est transformée au niveau hépatique en un dérivé N-acétylé, le diacétolol, qui est un métabolite actif ; le pic de concentration plasmatique de ce métabolite est atteint au bout de 4 heures environ, et les concentrations plasmatiques de diacétolol représentent le double de celles de l'acébutolol.

#### **Distribution**

Liaison aux protéines plasmatiques :

La liaison aux protéines est faible : 9 à 11 % pour l'acébutolol, 6 à 9 % pour le diacétolol.

Demi-vie d'élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'acébutolol est de 4 heures environ et de 10 heures pour le diacétolol.

#### **Élimination**

L'acébutolol et le diacétolol circulants sont excrétés en majorité par le rein.

#### **Populations à risque**

- Insuffisance rénale :

L'élimination urinaire est diminuée et les demi-vies de l'acébutolol, et plus encore du diacétolol, augmentent. Il existe une corrélation très significative entre la clairance de la créatinine et la clairance rénale du diacétolol.

Les risques d'accumulation existent lors d'une insuffisance rénale, notamment en cas de prises biquotidiennes. Réduire les doses, le cas échéant, en exerçant une surveillance attentive de la clinique, sur l'effet bradycardisant, par exemple (cf. Précautions d'emploi).

- Sujet âgé :

La baisse physiologique de la fonction rénale peut conduire à l'augmentation des demi-vies de l'acébutolol et du diacétolol.

### **Grossesse et allaitement :**

#### **Grossesse :**

L'acébutolol passe dans le placenta. Les rapports moyens des concentrations sang du cordon/sang maternel d'acébutolol et de son métabolite actif, le diacétolol, sont d'environ de 1.6 pour les doses de 200 et 400 mg. Les concentrations maximales sont observées, pour l'acébutolol 4 à 5 heures après la dernière prise, pour le diacétolol 5 à 7 heures après.

#### **Allaitement :**

L'acébutolol est excrété dans le lait maternel ; la concentration d'acébutolol dans le lait est maximale entre 4 h 30 et 6 heures après la prise. Les rapports moyens des concentrations lait maternel/sang maternel varient dans un rapport de 4 à 5.5 pour des doses de 200 et 400 mg respectivement. Pour le diacétolol, ces rapports varient entre 3 et 4, la concentration maximale étant observée 7 heures après une prise de 200 mg et 12 heures après une prise de 400 mg.

### **PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX**

330 460.5 : 125 ml en flacon (verre) avec seringue doseuse (polyéthylène-polystyrène) – 12,81 euros – Remb. Séc. Soc. à 65%. - Collect.

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

LISTE I.

### **EXPLOITANT**

Sanofi-aventis france.

1-13 bd Romain Rolland – 75014 PARIS.

Tél. 01 57 63 23 23.

Information médicale et pharmacovigilance : N° vert : 0 800 394 000 – fax: 01 57 62 06 62.

### **DATE DE REVISION**

Juillet 2002/V2.