## PHARMACOCINÉTIQUE de l'acébutolol

***Comprimés à 200 et 400 mg, solution buvable à 40 mg/ml :***

* 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 (solution buvable à 40 mg/ml).
* 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.

***Comprimé LP 500 mg :***

La formulation à libération prolongée modifie les valeurs des concentrations plasmatiques maximales et des temps correspondants.

* Pour l'acébutolol : très net écrêtement du pic de concentration plasmatique (2,5 fois plus faible que celui de la forme à libération immédiate), se traduisant par un profil cinétique en « pseudo-plateau » atteint plus tardivement (Tmax = 5 heures) et se maintenant pendant 8 à 10 heures.
* Pour le diacétolol (dérivé N-acétylé actif) : diminution très significative du pic de concentration plasmatique (près de 3 fois plus faible que celui de la forme à libération immédiate) et atteint plus tardivement (Tmax = 7 heures).

La modification du site d'absorption de l'acébutolol dans le tractus digestif, due à l'enrobage de nature gastrorésistante du comprimé à libération prolongée, n'altère pas sa biodisponibilité.

L'administration chronique d'acébutolol sous la forme à libération prolongée conduit à des concentrations résiduelles (c'est-à-dire juste avant la prise suivante, 24 heures après) équivalentes à celles que l'on observe avec la forme conventionnelle à 200 mg administrée en 3 prises, et les valeurs des paramètres hémodynamiques, au repos comme à l'effort, ne sont pas modifiées.

En ce qui concerne le métabolite actif, le diacétolol, le niveau du plateau d'équilibre des concentrations est comparable à celui retrouvé avec le comprimé à 200 mg administré en 3 prises quotidiennes.

***Toutes formes orales :***

*Distribution :*

* Liaison aux protéines plasmatiques : la liaison aux protéines plasmatiques 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 Mises en garde/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 :
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 1,6 pour des 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.