

MONOGRAPHIE

Pr AA-ATENIDONE

comprimés d'aténolol et de chlorthalidone USP

50/25 mg et 100/25 mg

Antihypertenseur

**AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road Unit
#1 Vaughan, Ontario
L4K 4N7**

**Date de révision:
28 février 2020**

Numéro de contrôle: 235635

MONOGRAPHIE

Pr AA-ATENIDONE

comprimés d'aténolol et de chlorthalidone USP

50/25 mg et 100/25 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) associe l'action antihypertensive de deux agents, un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques (aténolol) et un diurétique (chlorthalidone). L'aténolol est un inhibiteur sélectif des récepteurs bêta₁-adrénergiques qui n'exerce pas d'action stabilisatrice de la membrane ni d'effet sympathomimétique intrinsèque (agoniste partiel). C'est un mélange racémique dont les propriétés bêta₁ résident dans l'énantiomère S(-). La sélectivité pour les récepteurs bêta₁ diminue avec l'augmentation de la dose.

Le mécanisme derrière l'effet antihypertensif de l'aténolol n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant intervenir dans ce processus, on compte:

- a) un antagonisme de compétition sur la tachycardie provoquée par les catécholamines au niveau des récepteurs bêta du cœur, ce qui diminue le débit cardiaque;
- b) l'inhibition de la production de rénine par le rein;
- c) l'inhibition des centres vasomoteurs.

Chez l'humain, l'aténolol réduit les augmentations de la fréquence cardiaque dues à l'isoprotérénol et à l'effort dans l'éventail de doses de 50 à 200 mg. À la dose orale de 100 mg, les effets bêta₁-bloquants persistent pendant au moins 24 heures; l'augmentation de la fréquence cardiaque due à l'effort est atténuée d'environ 32 % au bout de 2 heures, et de 13 % au bout de 24 heures. Le logarithme de la concentration plasmatique d'aténolol est corrélé avec le degré de blocage des récepteurs bêta₁ mais pas avec l'effet antihypertensif.

La chlorthalidone, diurétique monosulfamidé, accroît l'élimination du sodium et du chlorure. La natriurèse est accompagnée d'une certaine fuite potassique. Le mécanisme par lequel la chlorthalidone réduit la tension artérielle n'est pas entièrement connu, mais pourrait être relié à l'élimination et à la redistribution du sodium de l'organisme. La chlorthalidone ne diminue généralement pas la tension artérielle normale.

L'association de l'aténolol et d'un diurétique thiazidique s'est révélée compatible et généralement plus efficace que l'un ou l'autre de ces médicaments utilisés seuls comme antihypertenseur.

Pharmacocinétique

Environ 40 à 50 % d'une dose d'aténolol administrée par voie orale est absorbé dans le tractus gastro-intestinal et le reste est éliminé inchangé dans les fèces. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes de 2 à 4 heures après l'administration et sont sujettes à une variabilité correspondant à un facteur de 4. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose pour l'éventail des doses de 50 à 400 mg, et 6 à 16 % de l'aténolol est lié aux protéines plasmatiques. La demi-vie plasmatique est d'environ 6 à 7 heures.

Approximativement 60 % d'une dose orale de chlorthalidone est absorbé au niveau des voies gastro-intestinales et éliminé inchangé dans l'urine. Après l'administration d'une seule dose, les concentrations sanguines maximales de chlorthalidone sont atteintes après 12 heures environ et diminuent par la suite selon la cinétique d'ordre 1; la demi-vie est approximativement de 50 heures. Près de 75 % de la chlorthalidone est lié dans le plasma.

Biodisponibilité comparative

Comprimés à 50/25 mg

On a mené une étude de biodisponibilité comparative chez des volontaires humains en bonne santé à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de l'aténolol et de la chlorthalidone ont été mesurés et comparés après l'administration d'une double dose orale de 50 mg/25 mg d'AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) ou TENORETIC® en comprimés. Les résultats associés aux données d'observation sont résumés ci-dessous :

Résumé des études de biodisponibilité comparative Aténolol/chlorthalidone (dose : 2 x 50/25 mg) – données d'observation – sujets à jeun D'après l'aténolol			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	AA-Atenidone	Tenoretic® γ	
ASC _T (ng•h/mL)	4 494 4 822 (38)	4 632 4 775 (24)	97,1
ASC _I (ng•h/mL)	4 794 5 092 (36)	4 939 5 069 (22)	97,2
C _{max} (ng/mL)	532 578 (39)	581 600 (26)	91,4
T _{max} * (h)	2,96 (63)	2,83 (35)	
T _{1/2} * (h)	7,45 (28)	7,61 (25)	

* Moyennes arithmétiques (CV %).

** D'après la moyenne des moindres carrés.

Υ Tenorectic[®] est fabriqué par Zeneca Pharma (actuellement AstraZeneca) et a été acheté au Canada.

Résumé des études de biodisponibilité comparative Aténolol/chlorthalidone (dose : 2 x 50/25 mg) – données d'observation – sujets à jeun

D'après la chlorthalidone

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	AA-Atenidone	Tenorectic [®] Υ	
ASC _T (ng•h/mL)	118 198 122 323 (25)	122 054 124 330 (20)	100,9
ASC _I (ng•h/mL)	204 088 213 693 (31)	219 908 228 253 (27)	104,4
C _{max} (ng/mL)	2 501 2 599 (27)	2 574 2 626 (21)	98,1
T _{max} * (h)	12,5 (51)	10,9 (39)	
T _{1/2} * (h)	52,4 (27)	60,9 (33)	

* Moyennes arithmétiques (CV %).

** D'après la moyenne des moindres carrés.

Υ Tenorectic[®] est fabriqué par Zeneca Pharma (actuellement AstraZeneca) et a été acheté au Canada.

Comprimés à 100/25 mg

On a mené une étude de biodisponibilité comparative chez des volontaires humains en bonne santé à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de l'aténolol et de la chlorthalidone ont été mesurés et comparés après l'administration d'une double dose orale de 100 mg/25 mg d'AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) ou TENORETIC® en comprimés. Les résultats associés aux données d'observation sont résumés ci-dessous :

Résumé des études de biodisponibilité comparative Aténolol/chlorthalidone (dose : 1 x 100/25 mg) – données d'observation – sujets à jeun D'après l'aténolol			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	AA-Atenidone	Tenoretic® Υ	
ASC _T (ng•h/mL))	5149 5391 (31)	5224 5391 (25)	98.6
ASCI (ng•h/mL)	5540 5753 (29)	5601 5750 (23)	98.9
C _{max} (ng/mL)	580 610 (30)	594 621 (29)	97.7
T _{max} * (h)	3.06 (29)	2.97 (45)	
T _{1/2} * (h)	8.17 (27)	7.88 (20)	
* Moyennes arithmétiques (CV %).			
** D'après la moyenne des moindres carrés.			
Υ Tenoretic® est fabriqué par Zeneca Pharma (actuellement AstraZeneca) et a été acheté au Canada.			

Résumé des études de biodisponibilité comparative Aténolol/chlorthalidone (dose : 1 x 100/25 mg) – données d'observation – sujets à jeun D'après la chlorthalidone			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	AA-Atenidone	Tenoretic® Υ	
ASCT (ng•h/mL)	77270 78025 (14)	76427 77292 (15)	100.9
ASCI (ng•h/mL)	128123 131344 (23)	119788 122703 (23)	104.4

Cmax (ng/mL)	1533 1554 (17)	1562 1575 (13)	98.1
Tmax* (h)	12.1 (42)	11.6 (35)	
T1/2* (h)	52.7 (26)	47.8 (26)	
<p>* Moyennes arithmétiques (CV %). ** D'après la moyenne des moindres carrés. Y Tenorectic® est fabriqué par Zeneca Pharma (actuellement AstraZeneca) et a été acheté au Canada.</p>			

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Cette association fixe n'est pas indiquée pour amorcer le traitement de l'hypertension. Celle-ci nécessite une thérapeutique adaptée à chaque patient. Il vaut toujours mieux ajuster séparément la posologie de chaque antihypertenseur, mais lorsque l'association fixe représente le meilleur médicament et la meilleure dose pour le patient, il est plus commode de la prescrire. Cependant, lorsqu'on veut procéder à un ajustement ultérieur de la posologie, il est préférable d'utiliser à nouveau chaque principe actif individuellement. Le traitement de l'hypertension n'est pas statique; il doit être réévalué dans chaque cas.

AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) est indiqué pour le traitement d'entretien des patients hypertendus dont l'état nécessite l'administration d'aténolol et de chlorthalidone dans les doses et les proportions qu'on trouve dans AA-ATENIDONE.

CONTRE-INDICATIONS

AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) ne doit pas être utilisé en présence des troubles suivants :

- bradycardie sinusale ou bradycardie d'origines diverses;
- blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré;
- maladie du sinus;
- insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire;
- insuffisance cardiaque non maîtrisée;
- choc cardiogène;
- hypotension;
- affections artérielles périphériques graves;
- anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde;
- phéochromocytome en l'absence de blocage des récepteurs alpha;
- acidose métabolique;
- anurie;

- hypersensibilité à l'aténolol, à la chlorthalidone ou aux médicaments dérivés des sulfamides;
- grossesse et allaitement (voir MISES EN GARDE, Grossesse et Allaitement).

MISES EN GARDE

a) Insuffisance cardiaque

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est un élément vital pour le maintien de la fonction circulatoire dans l'insuffisance cardiaque congestive, et l'inhibition engendrée par un bêta-bloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi la possibilité d'apparition d'une insuffisance cardiaque.

Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde par un bêta-bloquant pendant un certain temps peut parfois mener à l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, au premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque imminente, on procédera à une digitalisation complète et/ou on administrera un diurétique supplémentaire tout en surveillant attentivement la réaction du patient.

L'aténolol agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, l'action inotrope positive de la digitaline peut être réduite par l'action inotrope négative de l'aténolol si les deux médicaments sont administrés en concomitance.

Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction A-V s'additionnent. Si l'insuffisance cardiaque persiste, malgré une digitalisation appropriée, il faut immédiatement cesser le traitement par AA-ATENIDONE et continuer l'administration du diurétique (voir ci-dessous).

b) Cessation brusque du traitement par AA-ATENIDONE

Les patients atteints d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute cessation brusque du traitement par AA-ATENIDONE. On a rapporté des exacerbations graves de l'angine de poitrine, des infarctus du myocarde et des arythmies ventriculaires chez des patients angineux après cessation brusque du traitement par bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent se produire avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on décide de mettre fin au traitement par AA-ATENIDONE chez des patients atteints d'angine de poitrine, il faut cesser d'administrer le médicament et le remplacer immédiatement par l'aténolol et un diurétique administrés séparément, de façon que l'on puisse graduellement réduire, pendant environ deux semaines, la dose d'aténolol, tout en maintenant la dose du diurétique. On gardera la même fréquence d'administration pour les deux médicaments. Le patient doit être surveillé de près.

Dans les cas plus urgents, il faut cesser graduellement l'administration d'AA-ATENIDONE sur une période plus courte et suivre les patients d'encore plus près. Si on constate une nette aggravation de l'angine de poitrine ou s'il se produit une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre rapidement le traitement par AA-ATENIDONE, tout au moins pour quelque temps.

Comme la cardiopathie ischémique peut passer inaperçue, la recommandation ci-dessus doit être suivie chez tout patient prédisposé à une insuffisance coronarienne asymptomatique.

c) Syndrome oculo-muco-cutané

On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérosis conjonctival attribuables aux bêta-bloquants, y compris l'aténolol. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes comprennent conjunctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sérites sclérosantes, est apparu lors de l'administration à long terme d'un antagoniste bêta-adrénergique (le practolol). On n'a pas observé ce syndrome avec l'aténolol ni avec d'autres agents du même type. Cependant, les médecins doivent être prévenus de la possibilité de voir apparaître ces réactions et, le cas échéant, ils doivent arrêter le traitement par AA-ATENIDONE.

d) Angor de Prinzmetal

L'aténolol peut augmenter le nombre et la durée des crises d'angine de poitrine chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal dû à la vasoconstriction sans opposition d'une artère coronaire à médiation alpha-bloquante. Chez ces patients, AA-ATENIDONE doit donc être utilisé avec la plus grande prudence.

e) Bradycardie sinusale

Par suite de l'administration d'aténolol, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs bêta₁-adrénergiques; il faut alors réduire la dose.

f) Thyrotoxicose

Chez les patients atteints de thyrotoxicose, on n'a pas encore évalué avec précision les effets nuisibles possibles d'un traitement de longue durée à l'aténolol. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie chronique ou de ses complications et donner une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, il se peut que l'arrêt brusque du traitement par l'aténolol soit suivi d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë. Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les concentrations d'iode lié aux protéines sans signe d'atteinte thyroïdienne.

g) Insuffisance rénale

Il faut prescrire AA-ATENIDONE avec prudence car la chlorthalidone peut déclencher ou aggraver l'azotémie. Des effets cumulatifs peuvent apparaître, car les deux composants d'AA-ATENIDONE sont éliminés par le rein. Si une atteinte rénale évolutive se manifeste, on cessera d'administrer AA-ATENIDONE.

Dans le cas d'un trouble de la fonction rénale, la clairance de l'aténolol est étroitement liée au taux de filtration glomérulaire. Cependant, il ne se produit pas d'accumulation importante tant que les valeurs de la clairance de la créatinine ne descendent pas au-dessous de 35 mL/min/1,73 m².

h) Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou d'une hépatopathie évolutive, même une altération mineure dans l'équilibre hydro-électrolytique peut déclencher un coma hépatique. Une encéphalopathie hépatique, se manifestant par des tremblements, de la confusion et un coma, a été signalée en association avec les diurétiques, y compris la chlorthalidone.

i) Réactions d'hypersensibilité

Chez les patients recevant de la chlorthalidone, des réactions de sensibilité peuvent se produire avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

j) Lupus érythémateux disséminé

On a signalé, avec les diurétiques thiazidiques, une exacerbation possible du lupus érythémateux disséminé.

k) Grossesse

La prise d'AA-ATENIDONE est contre-indiquée durant la grossesse.

L'aténolol peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'aténolol traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le sang du cordon.

Aucune étude n'a été menée sur l'administration d'aténolol au cours du premier trimestre, et on ne peut exclure la possibilité de lésions fœtales. Par ailleurs, l'administration d'aténolol à partir du deuxième trimestre de la grossesse a été associée à la naissance de nourrissons petits pour leur âge gestationnel.

Chez un nombre limité de patientes ayant reçu de l'aténolol au cours du dernier trimestre de la grossesse, on a noté un faible poids à la naissance, une hypoglycémie néonatale, une bradycardie du fœtus ou du nouveau-né et une insuffisance placentaire.

Les nouveau-nés dont la mère prend de l'aténolol lors de l'accouchement ou de l'allaitement risquent l'hypoglycémie et la bradycardie.

L'aténolol a produit une augmentation, liée à la dose, des résorptions embryo-fœtales chez la rate à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour, soit 25 fois ou plus la dose maximale recommandée chez l'humain.

Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont décelés dans le sang du cordon. L'emploi de chlorthalidone en cours de grossesse est susceptible de causer un ictère fœtal ou néonatal, une thrombocytopénie et, peut-être, d'autres effets indésirables qui se sont produits chez l'adulte.

l) Allaitement

AA-ATENIDONE est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

L'aténolol s'accumule significativement dans le lait maternel.

Les nouveau-nés dont la mère prend de l'aténolol lors de l'accouchement ou de

l'allaitement risquent l'hypoglycémie et la bradycardie.

PRÉCAUTIONS

a) Affections bronchospasmodiques

Il est préférable de ne pas administrer de bêta-bloquants aux patients atteints d'affections bronchospasmodiques. En raison de la sélectivité relative de l'aténolol pour les récepteurs bêta₁, on peut administrer l'aténolol en faisant preuve de prudence à des patients atteints d'affections bronchospasmodiques qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas d'autres traitements antihypertensifs. La sélectivité pour les récepteurs bêta₁ n'étant pas absolue, un bêta₂-stimulant doit être administré en concomitance, et la plus faible dose possible d'aténolol doit être utilisée. Malgré ces précautions, la fonction respiratoire de certains patients peut s'aggraver. Dans pareils cas, le traitement par AA-ATENIDONE doit être arrêté.

b) Bloc cardiaque du premier degré

En raison de son effet négatif sur le temps de conduction A-V, AA-ATENIDONE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

c) Troubles de la circulation artérielle périphérique

AA-ATENIDONE est susceptible d'aggraver les troubles de la circulation artérielle périphérique moins graves (voir CONTRE-INDICATIONS).

d) Anaphylaxie – Épinéphrine et bêta-bloquants

On peut avoir plus de difficulté à traiter une réaction de type allergique chez les patients soumis aux bêta-bloquants. Chez ceux-ci, en effet, la réaction peut être plus grave par suite des effets pharmacologiques des bêta-bloquants et de troubles liquidiens. Il faut être prudent lorsqu'on administre de l'épinéphrine, car ce médicament risque de ne pas exercer ses effets habituels dans le traitement de l'anaphylaxie. D'une part, de plus fortes doses d'épinéphrine peuvent être nécessaires pour maîtriser le bronchospasme alors que, d'autre part, ces doses peuvent être liées à une stimulation alpha-adrénergique excessive entraînant une hypertension, une bradycardie réflexe et un bloc cardiaque, ainsi qu'une aggravation possible du bronchospasme. Parmi les solutions de rechange au traitement par épinéphrine à fortes doses, il existe des mesures de soutien vigoureuses telles que l'administration de liquides et l'emploi de bêta-agonistes, y compris le salbutamol parentéral ou l'isoprotérénol, pour vaincre le bronchospasme, et la norépinéphrine, pour corriger l'hypotension.

e) Diabète et patients sujets à l'hypoglycémie

AA-ATENIDONE doit être administré avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou aux diabétiques (surtout ceux dont l'état est instable) qui suivent un traitement par insuline ou par d'autres hypoglycémisants administrés par voie orale. En effet, les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes prémonitoires (p. ex. la tachycardie) et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë. La chlorthalidone peut entraîner une augmentation ou une diminution des doses d'insuline nécessaires aux diabétiques, ou encore laisser ces doses inchangées. Le diabète latent peut devenir manifeste au cours d'un traitement par la chlorthalidone.

f) Chirurgie élective ou d'urgence

Il est déconseillé d'interrompre l'administration d'antagonistes bêta-adrénergiques avant une chirurgie chez la majorité des patients. Toutefois, il est recommandé de prendre des précautions spéciales pour l'administration d'AA-ATENIDONE avec certains anesthésiques comme ceux qui entraînent une dépression du myocarde. Au besoin, traiter la dominance vagale au moyen d'atropine (1 à 2 mg i.v.).

Certains sujets traités par des bêta-bloquants adrénergiques ont présenté, sous anesthésie, une hypotension grave de longue durée. On a aussi rapporté des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques.

En cas d'intervention chirurgicale d'urgence, comme l'aténolol est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent, au besoin, être contrés par l'utilisation, à des doses suffisantes, d'agonistes comme l'isoprotérénol ou la norépinéphrine.

g) Déséquilibre hydro-électrolytique

Les patients recevant de la chlorthalidone doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe clinique de déséquilibre hydro-électrolytique (hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie). Il convient d'effectuer périodiquement, à intervalles appropriés, le dosage des électrolytes sériques. Le dosage des électrolytes sériques et urinaires est particulièrement important lorsque le patient accuse des vomissements excessifs ou reçoit des liquides parentéraux. Les signes ou symptômes prémonitoires d'un déséquilibre hydro-électrolytique comprennent : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux.

Il peut survenir une hypokaliémie, surtout dans les cas de forte diurèse, de cirrhose grave ou pendant l'emploi concomitant de corticostéroïdes ou d'ACTH. Un apport électrolytique oral inadéquat contribue également à l'hypokaliémie. Celle-ci peut sensibiliser ou exagérer la réaction du cœur aux effets toxiques de la digitaline (p. ex. augmentation de l'irritabilité ventriculaire). On peut éviter ou traiter l'hypokaliémie en prescrivant des suppléments potassiques, des diurétiques d'épargne potassique ou des aliments à forte teneur en potassium.

Tout déficit en chlorure durant le traitement à la chlorthalidone est généralement mineur et ne nécessite ordinairement pas de traitement spécifique, sauf dans des cas très particuliers (comme des troubles hépatiques ou rénaux). Une hyponatrémie de dilution peut se produire chez les patients présentant un œdème par temps chaud; le traitement consiste en une restriction hydrique plutôt qu'en l'administration de sel, sauf en de rares cas lorsque l'hyponatrémie menace la vie du patient. Dans les cas de déplétion sodique essentielle, un traitement substitutif approprié constitue l'approche thérapeutique de choix.

Étant donné que la chlorthalidone diminue l'élimination du calcium, on devra cesser l'administration d'AA-ATENIDONE avant d'entreprendre des tests de la fonction parathyroïdienne. Les altérations pathologiques des glandes parathyroïdes, avec hypercalcémie et hypophosphatémie, ont été signalées chez un petit nombre de patients soumis à un traitement prolongé aux diurétiques thiazidiques; cependant, on n'a pas observé les complications courantes de l'hyperparathyroïdie comme une lithiase rénale, une résorption osseuse et un ulcère gastro-duodéal.

h) Sujet relevant d'une sympathectomie

Les effets antihypertensifs des diurétiques thiazidiques peuvent être renforcés chez le sujet relevant d'une sympathectomie.

i) Hyperuricémie

Il arrive que l'on observe une hyperuricémie ou encore qu'un accès de goutte soit favorisé chez certains patients traités à la chlorthalidone.

j) Populations ethniques

L'aténolol semble être efficace et bien toléré par la plupart des groupes ethniques, bien que la sensibilité au traitement soit peut-être un peu moins importante chez les patients de race noire que chez les patients de race blanche.

k) Enfants

On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité de l'aténolol chez l'enfant. Par conséquent, AA-ATENIDONE est déconseillé chez les enfants.

l) Activités demandant une vigilance accrue

Il est peu probable que la prise d'AA-ATENIDONE entraîne une incapacité quelconque dans la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine. Mais il faut savoir tout de même que le médicament peut être responsable d'étourdissements ou de fatigue.

m) Personnes âgées

Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études cliniques sur AA-ATENIDONE était trop faible pour déterminer si leur réponse différait de celle de sujets plus jeunes. L'expérience clinique d'autres sources n'a pas relevé de différences dans la réponse des sujets âgés et des patients plus jeunes. En général, le choix de la posologie pour un patient âgé doit se faire prudemment. La posologie la plus faible est habituellement choisie au début, pour tenir compte de la fréquence accrue de baisses de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque ainsi que de la médication et des maladies concomitantes.

n) Interactions médicamenteuses

Clonidine

Les bêta-bloquants peuvent exacerber l'hypertension réactionnelle pouvant résulter du retrait de la clonidine. Si les deux médicaments sont administrés conjointement, il faut cesser l'administration du bêta-bloquant plusieurs jours avant celle de la clonidine. Dans le cas où on désire remplacer la clonidine par un bêta-bloquant, avant d'administrer ce dernier, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine (consulter également les renseignements thérapeutiques sur la clonidine).

Réserpine ou guanéthidine

Il faut suivre de très près les patients qui prennent des médicaments réduisant le taux de catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, car l'action antagoniste bêta-adrénergique de l'aténolol s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. AA-ATENIDONE ne doit pas être administré en association avec d'autres bêta-bloquants.

Vasodilatateur périphérique antihypertensif

L'association d'AA-ATENIDONE et d'un vasodilatateur périphérique antihypertensif entraîne un effet hypotensif plus accentué que celui de l'un ou l'autre de ces médicaments administrés seuls. On peut obtenir une maîtrise de la tension artérielle équivalente en abaissant les doses usuelles de chaque produit. Par conséquent, si on utilise cette association médicamenteuse, il faut vérifier attentivement les doses administrées jusqu'à ce que l'état du patient soit stabilisé.

Norépinéphrine

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer la réaction artérielle à la norépinéphrine. Cette diminution n'est pas suffisante pour contrecarrer l'efficacité thérapeutique du vasopresseur.

Tubocurarine

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réaction à la tubocurarine.

Lithium

Généralement, le lithium ne doit pas être administré conjointement avec des diurétiques, car ces derniers réduisent sa clairance rénale et augmentent beaucoup le risque de toxicité par le lithium. On consultera les renseignements thérapeutiques sur les produits à base de lithium avant de prescrire ce genre de préparation avec AA-ATENIDONE.

Alcool, barbituriques ou narcotiques

Une hypotension orthostatique peut se produire et risque d'être potentialisée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques.

Antiarythmiques

Les antiarythmiques de la classe I (p. ex. disopyramide) et l'amiodarone pourraient potentialiser le temps de conduction auriculaire et provoquer un effet inotrope négatif.

Bloqueurs des canaux calciques

L'utilisation conjointe de bêta-bloquants et de bloqueurs des canaux calciques avec effets inotropes négatifs peut entraîner une prolongation de la conduction S-A et A-V, particulièrement chez les patients qui présentent une fonction ventriculaire défectueuse, des anomalies de conduction ou un débit cardiaque diminué. Cela peut provoquer une hypotension grave, une bradycardie ou une insuffisance cardiaque. Le traitement concomitant

à base de dihydropyridines (p. ex. nifédipine) peut accroître le risque d'hypotension, et une insuffisance cardiaque peut survenir chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente. En de rares occasions, l'administration intraveineuse conjointe d'un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques et de vérapamil a entraîné des effets indésirables sérieux, particulièrement chez les patients présentant une myocardiopathie grave, une insuffisance cardiaque congestive ou un récent infarctus du myocarde.

Glucosides digitaliques

Les glucosides digitaliques peuvent potentialiser la bradycardie attribuable au blocage des récepteurs bêta.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'emploi concomitant d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut affaiblir les effets antihypertensifs des bêta-bloquants.

Anesthésiques

Les anesthésiques peuvent produire un état hypotensif et une tachycardie réflexe associée. Comme le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques inhibe la tachycardie réflexe, l'emploi concomitant d'AA-ATENIDONE accroît le potentiel hypotensif des agents anesthésiques. Il importe donc de choisir l'anesthésique présentant l'activité inotrope négative la plus faible possible (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Chirurgie électorale ou d'urgence).

Fingolimod

L'emploi concomitant de fingolimod et de bêta-bloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est pas recommandé. Si une telle administration concomitante est jugée nécessaire, on recommande une surveillance appropriée en début de traitement, c.-à-d. au moins jusqu'au lendemain.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables signalés avec chaque composant sont les suivants :

ATÉNOLOL

Les effets indésirables les plus sérieux qui ont été signalés sont une insuffisance cardiaque congestive, un bloc A-V et un bronchospasme. Un bronchospasme peut survenir chez les patients atteints d'asthme bronchique ou présentant des antécédents de symptômes asthmatiques.

Les effets indésirables les plus courants signalés lors d'essais cliniques où l'aténolol a été administré à 2500 patients ont été les suivants : bradycardie (3 %), étourdissements (3 %), vertiges (2 %), fatigue (3 %), diarrhée (2 %) et nausées (3 %).

Les effets indésirables suivants, regroupés par appareil ou système, sont survenus à une fréquence inférieure à 1 % :

Appareil cardiovasculaire

Aggravation de l'insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE) Bloc
cardiaque
Palpitations
Allongement de l'intervalle P-R
Douleurs thoraciques
Sensation de tête légère
Hypotension orthostatique qu'on peut associer à une syncope
Phénomène de Raynaud
Claudication intermittente ou aggravation de la claudication intermittente pré-existante
Douleurs aux jambes et froideur des extrémités
Œdème

Appareil respiratoire

Dyspnée, respiration sifflante
Toux
Bronchospasme

Système nerveux central

Sensation d'évanouissement
Ataxie
Fatigue
Léthargie
Nervosité
Dépression
Somnolence
Rêves d'apparence réelle
Insomnie
Paresthésie
Céphalées
Acouphène
Changements d'humeur
Troubles visuels

Psychoses et hallucinations

Appareil digestif

Malaises abdominaux, troubles digestifs

Constipation

Anorexie

Divers

Éruptions cutanées

Sécheresse et/ou démangeaisons des yeux

Réactions cutanées psoriasiformes

Exacerbation du psoriasis

Diminution de la tolérance à l'effort

Alopécie

Épistaxis

Bouffées de chaleur

Impuissance, baisse de la libido

Sudation

Douleurs corporelles généralisées

Thrombocytopénie et purpura

EXPÉRIENCE APRÈS LA MISE EN MARCHÉ

Après la mise en marché de l'aténolol, des cas de froideur des extrémités, de troubles gastro-intestinaux et de fatigue ont été couramment signalés. Les effets suivants ont été signalés comme ayant un rapport temporel avec l'utilisation du produit : élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine, céphalées, confusion, cauchemars, impuissance, maladie de La Peyronie, éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, purpura, alopécie réversible et thrombocytopénie. De rares cas de toxicité hépatique, dont la cholestase intrahépatique, ont été observés. L'aténolol, comme d'autres bêta-bloquants, a été associé au développement d'anticorps antinucléaires (ANA) et au syndrome du lupus.

Dans une étude de longue durée bien contrôlée portant sur 1627 patients âgés atteints d'hypertension systolique, l'incidence de la sécheresse buccale a été nettement plus élevée chez les patients traités par l'aténolol (12,2 %).

Effets indésirables possibles

Les effets indésirables suivants sont apparus avec d'autres bêta-bloquants, mais n'ont pas été observés avec l'aténolol :

Effets cardiovasculaires :

œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque,

	bouffées de chaleur et arrêt sinusal
<u>Effets sur le système nerveux central :</u>	agressivité, anxiété, perte de mémoire à court terme et labilité émotionnelle avec légère obnubilation
<u>Effets allergiques :</u>	laryngospasme, état de mal asthmatique et fièvre accompagnée de douleurs et de mal de gorge
<u>Effets dermatologiques :</u>	dermatite exfoliatrice
<u>Effets ophtalmologiques :</u>	vue brouillée, sensation de brûlure et sensation de grains de sable
<u>Effets hématologiques :</u>	agranulocytose
<u>Effets gastro-intestinaux :</u>	thrombose de l'artère mésentérique et colite ischémique

CHLORTHALIDONE

On a signalé les effets indésirables suivants

Tractus gastro-intestinal

Anorexie
Irritation gastrique
Nausées
Vomissements Crampes
Diarrhée
Constipation
Ictère (ictère hépatocanaliculaire)
Pancréatite

Système nerveux central

Étourdissements
Vertige
Paresthésie
Céphalées
Xanthopsie

Réactions hématologiques

Leucopénie
Agranulocytose
Thrombocytopénie
Anémie aplasique

Réactions dermatologiques/hypersensibilité

Purpura
Photosensibilité
Éruptions cutanées
Urticaire

Angéite nécrosante (vascularite) (vascularite cutanée)
Syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse)

Système cardiovasculaire

Une hypotension orthostatique peut se produire et peut être aggravée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques.

Autres

Hyperglycémie
Glycosurie
Hyperuricémie
Hyponatrémie
Spasmes musculaires
Faiblesse
Agitation
Impuissance
Hypokaliémie

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne possède aucune information précise sur le surdosage par AA-ATENIDONE chez l'humain.

Aténolol : Des cas de surdosage d'aténolol ont été signalés et des patients ont survécu à des doses pouvant aller jusqu'à 5 g. Un décès a été signalé dans le cas d'un homme qui aurait pris, en peu de temps, une dose pouvant atteindre 10 g.

Les symptômes prédominants signalés à la suite d'un surdosage d'aténolol sont les suivants : léthargie, altération de la pulsion respiratoire, respiration sifflante, arrêt sinusal et bradycardie. Par ailleurs, les effets courants associés au surdosage de tout bêta-bloquant adrénergique sont l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypotension, le bronchospasme et/ou l'hypoglycémie.

On recommande de prodiguer un traitement symptomatique et de soutien qui permette d'éliminer tout médicament non absorbé par l'induction de vomissements ou l'administration de charbon activé. L'aténolol peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse. Il importe d'accorder une attention spéciale à la déshydratation, au déséquilibre électrolytique et à l'hypotension en prenant les mesures appropriées.

Au besoin, on recommande aussi les mesures thérapeutiques suivantes, selon le jugement du médecin :

BRADYCARDIE :

Atropine i.v. (1 à 2 mg). En l'absence de réponse au bloc vagal, administrer de l'isoprotérénol avec prudence. Dans les cas réfractaires, il peut être indiqué d'avoir recours à un stimulateur cardiaque transveineux. On a signalé que l'administration d'un bolus i.v. de 10 mg de glucagon s'est révélée efficace. Cette

mesure peut être répétée au besoin ou suivie d'une perfusion i.v. de glucagon à raison de 1 à 10 mg/h selon la réponse du patient. Si le patient ne réagit pas au glucagon, ou si le glucagon n'est pas disponible, on peut administrer un stimulant des récepteurs bêta-adrénergiques comme la dobutamine (perfusion intraveineuse de 2,5 à 10 mcg/kg/min) ou l'isoprotérénol (perfusion intraveineuse de 10 à 25 mcg à un taux n'excédant pas 5 mcg/min), bien que des doses plus élevées puissent être nécessaires.

BLOC CARDIAQUE (2^e ou 3^e degré) :

Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.

INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE : Effectuer une digitalisation et administrer un diurétique. On a signalé que le glucagon était efficace.

HYPOTENSION :

Vasopresseurs comme la dopamine ou la norépinéphrine. Surveiller continuellement la tension artérielle.

BRONCHOSPASME :

Bêta₂-stimulant, comme l'isoprotérénol, la terbutaline et/ou l'aminophylline i.v.

HYPOGLYCÉMIE :

Glucose par voie i.v.

DÉSÉQUILIBRE ÉLECTROLYTIQUE :

Surveiller les concentrations des électrolytes sériques et la fonction rénale. Instituer des mesures pour maintenir l'hydratation et les taux d'électrolytes.

Selon la gravité des symptômes, il peut être nécessaire d'hospitaliser le patient aux soins intensifs afin de pouvoir disposer d'appareils de soutien cardio-respiratoire.

Chlorthalidone : Les symptômes d'un surdosage à la chlorthalidone peuvent comprendre des nausées, une faiblesse, des étourdissements et une perturbation de l'équilibre électrolytique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie de chacun des composants doit être déterminée séparément pour chaque patient. Lorsque l'association fixe AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) fournit la posologie appropriée, on peut la prescrire pour un traitement d'entretien.

Un comprimé AA-ATENIDONE une fois par jour permet d'administrer jusqu'à 100 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone.

S'il est nécessaire d'abaisser davantage la tension artérielle, on peut ajouter un autre antihypertenseur.

Chez les patients atteints de trouble rénal, la dose des composants doit être soigneusement déterminée pour chaque cas particulier. On trouvera dans les renseignements thérapeutiques d'AA-ATENIDONE et d'Hygroton les recommandations pour les ajustements posologiques de l'aténolol et de la chlorthalidone dans les cas de néphropathie.

Si l'ajustement posologique est nécessaire durant le traitement d'entretien, il est conseillé de prescrire chaque composant séparément.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

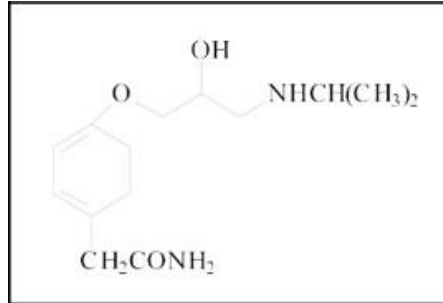
i. Substances médicamenteuses

ATÉNOLOL

Dénomination commune : aténolol

Nom chimique : 4-[2'-hydroxy-3'-[(1-méthyl-éthyl) amino] propoxy]-benzèneacétamide

Formule développée :



Masse moléculaire : 266,34 g/mol

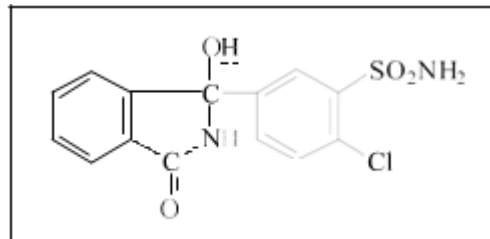
Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche. Il s'agit d'un composé hydrophile relativement polaire, soluble dans l'eau à raison de 26,5 mg/mL à 37 °C, dont le coefficient de distribution (n-octanol/ tampon) est de 0,015 à un pH de 7,4 à 37 °C. Le produit est très soluble dans une solution de HCl 1N (300 mg/mL à 25 °C) et moins soluble dans le chloroforme (3 mg/mL à 25 °C).

CHLORTHALIDONE

Dénomination commune : chlorthalidone

Nom chimique : 2-chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindoliny)-benzène-sulfonamide

Formule développée :



Masse moléculaire : 338,73 g/mol

Description : poudre cristalline blanche ou presque blanche. Soluble dans l'eau à raison de 0,27 mg/mL à 37 °C.

ii Composition

Les comprimés AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone à 50/25 mg) contiennent 50 mg

d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone.

Les comprimés AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone à 100/25 mg) contiennent 100 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone.

Outre l'aténolol et la chlorthalidone, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloidal, stéarate de magnésium.

iii Stabilité et recommandations pour la conservation

Garder les comprimés AA-ATENIDONE à l'abri de la lumière et de l'humidité. Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES

AA-ATENIDONE à 50/25 mg : comprimés blancs, ronds et biconvexes portant l'inscription « 50 » sur « 25 » d'un côté et l'inscription « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

AA-ATENIDONE à 100/25 mg : comprimés blancs, ronds et biconvexes portant l'inscription « 100 » sur « 25 » d'un côté et l'inscription « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

ASSOCIATION ATÉNOLOL/CHLORTHALIDONE

Chez le rat, l'administration d'une association d'aténolol et de chlorthalidone n'a pas d'influence sur l'action diurétique de la chlorthalidone ni sur l'action bêta-bloquante de l'aténolol.

ATÉNOLOL

Études chez les animaux

Des études de longue durée sur des animaux ont révélé une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner (glandes duodénales) chez le chien, mâle ou femelle, pour toutes les concentrations d'aténolol mises à l'essai (dose initiale fixée à 15 mg/kg/jour, soit 7,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) et un accroissement du nombre de dégénérescences auriculaires du cœur chez le rat mâle à des doses de 300 mg d'aténolol/kg/jour, mais pas à des doses de 150 mg d'aténolol/kg/jour (respectivement 150 fois et 75 fois la dose maximale recommandée l'humain).

Effets sur le système cardiovasculaire

Chez le chat anesthésié, l'aténolol administration par perfusion réduit la réaction chronotrope à l'isoprotérénol et s'oppose à la stimulation du nerf cardiaque droit du sympathique.

Chez le chien anesthésié, l'aténolol à raison de 0,03 mg/kg par voie i.v. abaisse de 22 % la fréquence cardiaque, de 16 % la force contractile du myocarde et de 11 % la tension

artérielle diastolique.

Les études chez le rat ont révélé que l'aténolol est dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque.

À des concentrations s'élevant jusqu'à 10 mg/mL, l'aténolol n'a aucun effet anesthésique local sur le nerf sciatique isolé de la grenouille.

Chez le chien anesthésié, l'aténolol (5 à 20 mg/kg par voie i.v.) n'a pas agi sur la tachycardie ventriculaire provoquée par des concentrations toxiques de ouabaïne. Une dose de 0,2 mg/kg par voie i.v. administrée à des chiens ayant subi une ligature des artères coronaires a contrecarré l'effet arythmique de l'adrénaline au quatrième jour après la ligature (alors que le rythme cardiaque était surtout sinusal).

Administré par voie orale en doses uniques de 100 mg à des volontaires, l'aténolol a diminué la tachycardie à l'effort de 31 % quatre heures après l'administration, et de 15 % vingt-quatre heures après. La suppression maximale de la réponse de la tension artérielle systolique à l'effort s'élevait à 21 % quatre heures après l'administration.

Effets sur l'activité de la rénine plasmatique

Des études effectuées chez des patients hypertendus ont démontré que l'effet antihypertensif de l'aténolol s'accompagne d'une diminution de l'activité de la rénine plasmatique.

Effets sur la fonction respiratoire

On a évalué, chez dix patients atteints d'asthme labile, les effets d'une dose unique de 100 mg d'aténolol sur le volume expiratoire maximum/seconde (VEMS) et sur la résistance à l'écoulement gazeux dans les voies aériennes (RVA). Dans l'ensemble, les agents cardiosélectifs mis à l'essai dans le cadre de cette étude comparative, y compris l'aténolol, ont eu, sur la respiration, un effet relié à la dose moindre que les bêta-bloquants non sélectifs. L'aténolol a entraîné une diminution moindre du VEMS que les agents non sélectifs et n'a pas inhibé l'effet bronchodilatateur consécutif à l'administration d'isoprénaline. La diminution du VEMS a été de 8 à 9 %.

D'autres études menées chez des asthmatiques ont révélé des diminutions similaires du VEMS avec l'aténolol. Les comparaisons dose-effet réalisées avec des agents cardiosélectifs ont montré une chute des valeurs du VEMS aux doses plus élevées, indiquant un certain effet de blocage des récepteurs bêta₂.

Effets sur le métabolisme

Des études menées auprès de 12 patients diabétiques ont montré que l'aténolol ne potentialise pas les effets hypoglycémiques de l'insuline.

CHLORTHALIDONE

On a constaté que la chlorthalidone réduit la tension artérielle diastolique moyenne chez le rat atteint d'hypertension génétique et qu'elle avait, lors des études sur des animaux, un effet sur la vasoconstriction causée par la norépinéphrine.

Des études sur l'hypertension comportant l'administration de 12,5 à 100 mg de chlorthalidone une fois par jour ont révélé que la courbe dose-réponse demeure plate pour toutes les doses supérieures à 25 mg. Une diminution valable de la tension artérielle pendant 24 heures a été obtenue avec une dose de 25 mg.

Des études *in vivo* et *in vitro* chez le rat ont révélé que la chlorthalidone accroît l'élimination d'eau, de sodium, de chlorure et, à un moindre degré, celle du potassium et du bicarbonate.

On a signalé que la chlorthalidone provoque une hyperglycémie chez le rat après l'administration de doses uniques élevées de ce médicament.

La chlorthalidone n'a pas d'effet sur la circulation rénale ni sur la filtration glomérulaire.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

<u>Espèce</u>	<u>Sexe</u>	<u>Voi</u> <u>e</u>	DL ₅₀ (mg/kg) <u>Chlorthalidone</u>	DL ₅₀ (mg/kg) <u>Aténolol</u>	DL ₅₀ (mg d'aténolol/kg) <u>Association</u> <u>fixe*</u>
Souris Rat	M, F	Oral e	> 10 000	> 2500	> 3125
	M, F	i.p.		525	655
	M, F	Oral e		> 5000	> 5000
	M	i.p.	6520	268	122
	F	i.p.	3025	268	233

*L'association fixe renferme de l'aténolol et de la chlorthalidone dans un rapport 4:1, respectivement.

Étude de six mois sur l'administration orale chez le rat

L'aténolol et la chlorthalidone, seuls et en association, ont été administrés par gavage à des groupes de 20 rats mâles et 20 rats femelles CD, 1 fois par jour, 7 jours par semaine pendant 6 mois. Les doses par groupe étaient : aucun médicament; 10 mg/kg/jour d'aténolol, 2,5 mg/kg/jour de chlorthalidone; 10/2,5 mg/kg/jour de l'association aténolol/chlorthalidone.

Résultats

Accroissement du volume urinaire chez le rat traité par l'association; légère diminution des taux de croissance chez le rat traité par l'aténolol ou la chlorthalidone seul.

Étude de six mois sur l'administration orale chez le chien

L'aténolol et la chlorthalidone, seuls ou en association, ont été administrés sous forme de comprimés dans des capsules de gélatine à des groupes de 32 chiens Beagle femelles et de 32 chiens Beagle mâles, 1 fois par jour, 7 jours par semaine pendant 6 mois. On a utilisé les mêmes doses que pour l'étude chez le rat.

Résultats L'aténolol a entraîné une diminution de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle chez les chiens recevant l'aténolol seul ou en association. La chlorthalidone, seule ou en association, a provoqué une diminution des taux sériques de potassium. Chez les chiens recevant l'association, on a observé une diminution du poids moyen de la prostate.

Étude sur la toxicité chronique (un an)

Aucune étude de 12 mois n'a été menée sur la chlorthalidone seule ou en association avec l'aténolol.

ATÉNOLOL

Espèce	Race	Sexe		mg/kg/j	Voie	Durée (mois)	Effet
		M	F				
Chien	Beagle	20	20	0, 50, 100, 200	Orale	12	Ralentissement de la fréquence cardiaque. Allongement de l'intervalle P-R à l'ECG. Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner dans le duodénum chez 5/10 des sujets soumis à des doses faibles, chez 2/10 des sujets soumis à des doses moyennes et chez 7/10 des sujets soumis à des doses élevées. Mort d'une femelle ayant reçu des doses élevées.
Chien	Beagle	15	15	0, 15	Orale	12	Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner chez 9/10 des sujets soumis à des doses élevées et chez 1/10 des sujets soumis à des doses faibles.

Étude sur la tératologie et la reproduction

Association (aténolol/chlorthalidone)

Espèce	Association à des doses variables	Période d'administration	Signes de toxicité
Rat	Jusqu'à 300 mg/kg/j (aténolol/CHT 4/1)	Jours 6 à 15 de la gestation	Nervosité, diminution du gain pondéral, diminution de la consommation d'aliments, deux animaux sont morts (fortes doses seulement)

Lapin	Jusqu'à 25 mg/kg/j (aténolol/CHT 4/1)	Jours 6 à 18 de la gestation	Aucune malformation observée
Lapin	Jusqu'à 200 mg/kg/j (aténolol/CHT 4/1)	Jours 6 à 18 de la gestation	Légère diminution du gain pondéral, augmentation (liée à la dose) des résorptions embryonnaires

Aténolol

Aucune malformation due à l'aténolol n'a été constatée lorsque cet agent était administré à des doses orales atteignant 200 mg/kg/jour, du 6^e au 15^e jour de la gestation chez la rate, ou à des doses atteignant 25 mg/kg/jour du 6^e au 18^e jour de la gestation chez la lapine. Les doses de 50 mg/kg/jour ou plus ont été, cependant, liées à une fréquence accrue de résorption chez le rat. Bien que l'on n'ait pas observé d'effet similaire chez le lapin, il faut noter que l'aténolol n'a pas été évalué chez cet animal à des doses supérieures à 25 mg/kg/jour. L'aténolol administré à des doses atteignant 200 mg/kg/jour pendant 11 semaines avant l'accouplement chez le mâle ou 2 semaines avant l'accouplement chez la femelle, n'a pas diminué la fertilité du rat, mâle ou femelle. La croissance ou la survie de la progéniture n'ont pas été affectées lorsque les femelles gravides ont reçu 200 mg/kg/jour du 15^e jour de la gestation au 21^e jour après la parturition.

Chlorthalidone

L'administration de diverses doses de chlorthalidone à des souris, des rates, des hamsters et des lapines gravides n'a pas affecté la grosseur de la portée, le poids foetal ni le nombre de résorptions.

Études sur le pouvoir cancérogène

Ces études n'ont pas été entreprises avec l'association ni avec la chlorthalidone seule.

L'aténolol a été administré par la nourriture à trois groupes de 65 souris mâles et de 65 souris femelles (CR7B1/10J). Le premier groupe n'a reçu aucune dose et les deux autres groupes ont reçu des doses d'aténolol de 150 et de 300 mg/kg/jour pendant une période de 18 mois, suivie d'un temps d'observation de trois mois avec l'alimentation témoin. On a administré du 2-AAF à un quatrième groupe servant de témoin positif; un cinquième groupe était le témoin négatif. Dans cette étude, on a noté un retard dans le gain pondéral. On n'a relevé aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de la mortalité, du nombre d'animaux porteurs de tumeurs, du nombre de tumeurs par animal ainsi que du nombre total de tumeurs chez les animaux traités et chez les animaux servant de témoin négatif.

Deux études ont été menées chez des rats Alderley Park de souche 1. Dans la première étude, on a utilisé des doses de 150 et de 300 mg/kg/jour pendant une période de 18 mois, suivies d'un temps d'observation de 6 mois avec l'alimentation témoin. Au cours de la deuxième étude, d'une durée de 24 mois, on a utilisé des doses de 75, de 150 et de 300 mg/kg/jour. Les résultats de ces deux études ne montrent aucune différence significative entre le taux de mortalité des groupes traités et celui des groupes témoins. On n'a observé aucun pouvoir cancérogène.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amery A *et al.* Mechanism of hypotensive effect during beta-adrenergic blockade in hypertensive patients. Hemodynamic and renin response to a new cardioselective agent; TENORMIN or ICI 66,082. *Am Heart J* 1976;91(5):634-42.
2. Azzolini A *et al.* A new beta-blocker (atenolol) and a diuretic (chlorthalidone) in combination with treatment of hypertension. *Curr Ther Res* 1981;30:691-7.
3. Barret AM. The pharmacology of atenolol. *Postgrad Med J* 1977;53(Suppl 3):58-64.
4. Bateman DN *et al.* Atenolol and chlorthalidone in combination for hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:357-63.
5. Bengtsson C *et al.* Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium and serum urate. *Br Med J* 1975;1:197-9.
6. Boike SC *et al.* Atenolol and chlorthalidone in combination for hypertension. *Clin Pharmacol* 1982;1:449- 53.
7. Deacon SP et Barnett D. Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycaemia. *Br Med J* 1976;2:272-3.
8. Decelmer PBS *et al.* Beta blockers and asthma. *Br Heart J* 1978;40:184-9.
9. Foex P. Beta blockade in anaesthesia. *J Clin Hosp Pharm* 1983;8:183-90.
10. Harms HH et Spoelstra AJG. Cardiac and bronchial beta adrenoceptor antagonistic potencies of atenolol, metoprolol, acebutolol, practolol, propranolol and pindolol in the anaesthetized dog. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1978;5(1):53-9.
11. Heel RC *et al.* Atenolol: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina pectoris and hypertension. *Drugs* 1979(6);17:425-60.
12. Liedholm H *et al.* Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:229-31.
13. Lunell NO *etal.* Circulatory and metabolic effects of acute beta 1-blockade in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58(5):443-5.
14. Melander A *et al.* Transplacental passage of atenolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14(2):93-4.
15. Milocco I, Axison Lof B, William-Olsson G, Appelgren LK. Haemodynamic stability during anaesthesia induction and sternotomy in patients with ischaemic heart disease. A comparison of six anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:465-73.
16. Mulley BA *et al.* Placental transfer of chlorthalidone and its elimination in maternal milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;13:129-31.

17. Pritchard BNC, Battersby LA, Cruickshank JM Overdosage with b-adrenergic blocking agents. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1984;3:91-111.
18. Reeves PR *et al.* Metabolism of atenolol in man. *Xenobiotica* 1978;8:313-20.
19. Roberts JG. Beta-adrenergic blockade and anaesthesia with reference to interactions with anaesthetic drugs and techniques. *Anaesth Intensive Care* 1980;8(3):318-35.
20. Russell JG *et al.* Chlorthalidone in mild hypertension - dose response relationship. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:407-11.
21. Seedat YK. Trial of atenolol and chlorthalidone for hypertension in black South Africans. *Br Med J* 1980; 281:1241-3.
22. Tabachnick IIA *et al.* The hyperglycemic activity of benzothiadiazine and other diuretics. *Life Sci* 1965;4:1931-6.
23. Teeuw AH *et al.* Atenolol and chlorthalidone on blood pressure, heart rate and plasma renin activity in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:294-302.
24. Thorley KT, McAinsh J et Cruickshank JM Atenolol in the treatment of pregnancy induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12(5):725-30.
25. Product Monograph – P^rTENORECTIC[®] 50/25 mg and 100/25 mg Tablets. AstraZeneca Canada Inc. Date of Revision July 12, 2016

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **AA-ATENIDONE** **comprimés d'aténolol et de chlorthalidone USP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre AA-ATENIDONE et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur AA-ATENIDONE sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on AA-ATENIDONE?

AA-ATENIDONE est utilisé pour traiter la haute pression (ce qu'on appelle aussi hypertension) chez les adultes.

Comment AA-ATENIDONE agit-il?

AA-ATENIDONE contient deux ingrédients actifs : l'aténolol et la chlorthalidone. Chacun de ces ingrédients actifs réduit la pression artérielle par un mécanisme différent.

L'aténolol appartient à un groupe de médicaments appelés «bêta-bloquants».

- Il a pour effet de faire battre le cœur plus lentement et avec moins de force.

La chlorthalidone est un diurétique.

- Elle augmente la quantité d'urine produite par les reins.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais aide plutôt à la maîtriser.

Quels sont les ingrédients d'AA-ATENIDONE?

Ingrédients médicinaux : aténolol et chlorthalidone

Ingrédients non médicinaux : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal.

Sous quelles formes pharmaceutiques se présente AA-ATENIDONE?

Comprimés d'AA-ATENIDONE à 50/25 : 50 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone

Comprimés d'AA-ATENIDONE à 100/25 : 100 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone

AA-ATENIDONE ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à l'aténolol, à la chlorthalidone ou à des médicaments dérivés de sulfamides, ou à l'un des autres ingrédients contenus dans AA-ATENIDONE;
- vos battements de cœur sont lents ou irréguliers ou on vous a dit que vous aviez un bloc cardiaque;
- vous avez de graves lésions cardiaques et votre cœur n'est pas capable de pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de votre corps;
- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque et vous remarquez que vos symptômes s'aggravent. Par exemple, vous vous sentez plus fatigué, vous êtes plus souvent essouffé ou vos chevilles sont enflées;

- vous avez un problème de conduction électrique du cœur (ce qui vous occasionne des douleurs thoraciques, des difficultés à respirer, des nausées, de la fatigue et des évanouissements);
- vous avez une pression artérielle basse;
- vous avez des problèmes graves de circulation sanguine dans les pieds et les jambes (maladie artérielle périphérique);
- vous avez une perte de sensation avec les agents qui causent une insuffisance cardiaque;
- vous avez une maladie appelée phéochromocytome (une tumeur de la glande surrénale);
- vous avez une maladie appelée acidose métabolique (un taux anormal d'acide dans le sang);
- vous êtes incapable de produire de l'urine;
- vous êtes enceinte, vous essayez ou avez l'intention de devenir enceinte ou vous allaitez;
- vous avez 18 ans ou moins.

Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre AA-ATENIDONE. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment :

- si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques;
- si vous avez des antécédents d'évanouissements;
- si vous êtes atteint d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires (comme la bronchite ou l'emphysème);
- si vous avez des problèmes de thyroïde;
- si vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- si vous avez des problèmes de circulation;
- si vous êtes atteint de lupus ou de goutte;
- si vous êtes atteint de diabète et prenez des médicaments pour maîtriser votre glycémie ou si vous avez un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie);
- si on vous a déjà dit que vous souffriez d'un type particulier de douleurs thoraciques (angine de poitrine) appelé angor de Prinzmetal;
- si vous avez fait des réactions allergiques ou vous avez des allergies;
- si vous avez subi une chirurgie sur un nerf (sympathectomie);
- si vous êtes déshydraté ou présentez de la diarrhée, de la transpiration ou des vomissements excessifs;
- si vous avez eu une éruption cutanée en prenant AA-ATENIDONE.

Autres mises en garde

Ne cessez pas de prendre AA-ATENIDONE soudainement. Cela pourrait provoquer des douleurs thoraciques ou une crise cardiaque. Si votre médecin décide que vous devez cesser de prendre AA-ATENIDONE, votre dose peut être réduite de sorte que vous utiliserez de moins en moins de médicament avant d'arrêter complètement de le prendre.

Prévenez votre médecin si vous allez à l'hôpital pour une opération. Si vous êtes hospitalisé, informez le personnel médical et en particulier l'anesthésiste (si vous subissez une opération) que vous prenez AA-ATENIDONE.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches qui nécessitent

une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à AA-ATENIDONE.

Vous remarquerez peut-être que votre pouls ralentit lorsque vous prenez AA-ATENIDONE. C'est normal, mais si cela vous inquiète, veuillez en parler à votre médecin.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec AA-ATENIDONE:

- médicaments utilisés pour abaisser la pression artérielle ou traiter l'angine de poitrine :
 - bêta-bloquants (p. ex. clonidine)
 - inhibiteurs des canaux calciques (p. ex. vérapamil, diltiazem et nifédipine)
 - agents réduisant les taux de catécholamines (p. ex. réserpine ou guanéthidine)
 - vasodilatateurs
- médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers (p. ex. disopyramide ou amiodarone)
- médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque (p. ex. digoxine)
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (p. ex. indométacine ou ibuprofène)
- anesthésiques utilisés pendant une chirurgie
- alcool, somnifères (barbituriques) ou médicaments puissants contre la douleur (narcotiques)
- norépinéphrine, un stimulant cardiaque
- lithium, un médicament utilisé pour traiter certains troubles psychiatriques
- tubocurarine, un médicament utilisé comme relaxant musculaire
- fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques

Comment prendre AA-ATENIDONE?

Prenez AA-ATENIDONE:

- en suivant exactement les directives de votre médecin;
- en avalant le comprimé entier avec de l'eau;
- une fois par jour, à la même heure chaque jour.

Votre médecin décidera quelle quantité d'AA-ATENIDONE vous devez prendre chaque jour selon votre état de santé.

Si vous avez l'impression que l'effet d'AA-ATENIDONE est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien aussitôt que possible.

Ne cessez pas de prendre AA-ATENIDONE et **ne changez pas** votre dose sans consulter votre médecin. Cela peut être dangereux.

Dose habituelle pour adultes : Un comprimé par jour.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'AA-ATENIDONE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AA-ATENIDONE? Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant AA-ATENIDONE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- toux
- doigts et orteils froids
- diarrhée
- étourdissements
- sécheresse buccale
- maux de tête
- douleur aux articulations et au dos
- nausées
- fatigue
- trouble du sommeil
- vertiges

Effets secondaires graves et mesures à prendre AA-ATENIDONE			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Bradycardie : diminution de la fréquence cardiaque qui provoque des étourdissements ou une perte de connaissance		✓	
Douleur thoracique			✓
Faible taux de sodium ou de potassium dans le sang : faiblesse, vomissements et crampes		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : éruption cutanée, gonflement des lèvres, du visage ou du cou, difficulté à respirer ou à parler			✓

RARE			
Troubles de la conduction cardiaque : sensation de tête légère, étourdissements ou perte de connaissance			✓
Hypotension (pression artérielle basse) : étourdissements ou sensation de tête légère entraînant un évanouissement pouvant se produire lors d'un changement de position, par exemple, en passant d'une position couchée à debout		✓	
Battements cardiaques irréguliers ou palpitations (impression de sauter des battements)		✓	
Trouble du foie : coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées. Vomissements, perte d'appétit		✓	
Gonflement des jambes dû à une rétention d'eau		✓	
Problèmes de mémoire		✓	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui dure ou s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements		✓	
Essoufflement		✓	
Réactions cutanées : éruption cutanée	✓		
Troubles de la vision	✓		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Conservation

Conservez à la température ambiante (15°C à 30 °C).

Protégez de la lumière et de l'humidité.

Ne prenez pas les comprimés après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant 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.

Pour en savoir davantage au sujet d'AA-ATENIDONE :

- communiquez 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 sur le médicament destinés aux patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant <https://www.aapharma.ca/fr/>, ou en téléphonant au 1-877-998-9097.

Ce dépliant a été préparé par AA Pharma.

Dernière révision : 28 février 2020