

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **AA-ATENIDONE**

comprimés d'aténolol et de chlorthalidone

Comprimés, 50/25 mg et 100/25 mg, administration orale

USP

Antihypertenseur

AA Pharma Inc.
1165 Creditstone Road unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr

Date d'approbation initiale :
12 août 2004

Date de révision :
12 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 265715

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	2022-12

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	15
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	18

8.3	Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques	18
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.3	Interactions médicament-comportement	20
9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.5	Interactions médicament-aliment	28
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	28
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
10.1	Mode d'action.....	28
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique.....	30
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	33
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
14	ESSAIS CLINIQUES.....	35
14.2	Études de biodisponibilité comparative	35
15	MICROBIOLOGIE.....	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	41
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AA-ATENIDONE (comprimés d'aténolol/chlorthalidone USP) 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.

Cette association fixe n'est pas indiquée pour amorcer le traitement de l'hypertension.

Voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans): D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité d'AA-ATENIDONE chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Voir [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans): Les données d'études cliniques et l'expérience acquise indiquent que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

AA-ATENIDONE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité connue à l'aténolol, à la chlorthalidone ou à des médicaments dérivés des sulfamides, ou à l'un des autres ingrédients contenus dans la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant; pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Bradycardie sinusale ou bradycardie d'origines diverses.
- Bloc auriculo-ventriculaire (A-V) du deuxième ou du troisième degré.
- Maladie du sinus.
- Insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire.
- Insuffisance cardiaque non maîtrisée.
- Choc cardiogénique.
- Hypotension.

- Troubles artériels périphériques graves.
- Utilisation d'anesthésiques qui provoquent une dépression myocardique.
- Phéochromocytome en l'absence de blocage des récepteurs alpha.
- Acidose métabolique.
- Anurie.
- Grossesse et allaitement, voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#).
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min); insuffisance hépatique grave; hypokaliémie réfractaire ou affections entraînant une perte de potassium accrue; hyponatrémie; hypercalcémie; hyperuricémie (antécédents de goutte ou de calculs d'acide urique); maladie d'Addison non traitée; traitement concomitant par le lithium.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie de chacun des composants doit être déterminée séparément pour chaque patient. Lorsque l'association fixe d'AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) fournit la posologie appropriée, on peut la prescrire pour un traitement d'entretien.
- Cependant, lorsqu'on veut procéder à un ajustement ultérieur de la posologie, il est préférable d'utiliser de nouveau chaque principe actif individuellement. Le traitement de l'hypertension n'est pas statique; il doit être réévalué au fur et à mesure de l'évolution de l'état de chaque patient.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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 d'insuffisance rénale, la dose des composants doit être soigneusement déterminée pour chaque cas particulier. On trouvera les recommandations pour les ajustements posologiques de l'aténolol et de la chlorthalidone dans leurs monographies respectives dans les cas de néphropathie.

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

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. Voir [7.1.3 Enfants](#).

4.4 Administration

Prendre un comprimé d'AA-ATENIDONE entier avec un verre d'eau à la même heure chaque jour.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante selon le schéma posologique établi. Ne pas doubler la dose.

5 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 bêtabloquant sont l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypotension, le bronchospasme et/ou l'hypoglycémie.

On recommande de prodiguer un traitement symptomatique et de soutien qui permet 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 à 1 à 2 mg par voie intraveineuse (i.v.). 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 :

(deuxième ou troisième 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.

BRONCHOSPASME :

Surveiller continuellement la tension artérielle.

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

HYPOGLYCÉMIE :

Glucose par voie i.v.

PERTURBATION

DE L'ÉQUILIBRE ÉLECTROLYTIQUE :

Surveiller les concentrations des électrolytes sériques et la fonction rénale.

Instaurer 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 cardiorespiratoire.

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé, 50/25 contient 50 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone, 100/25 contient 100 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone	cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium

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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogénicité et mutagène

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Cancérogénicité](#)

Fonction cardiovasculaire

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 bêtabloquant 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 bêtabloquant 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 bêtabloquants et de la digitaline sur la conduction auriculo-ventriculaire (A-V) s'additionnent. Si l'insuffisance cardiaque persiste, malgré une digitalisation appropriée, il

faut immédiatement cesser le traitement par l'aténolol/la chlorthalidone et continuer l'administration du diurétique (voir ci-dessous).

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 signalé 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 bêtabloquants. Ces deux dernières complications peuvent se manifester 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 doit garder 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.

Puisque la cardiopathie ischémique peut passer inaperçue, les conseils précédents doivent être suivis chez les patients qui présentent un risque de cardiopathie ischémique asymptomatique.

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 en raison de 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.

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.

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. voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Activités nécessitant de la vigilance : 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.

Endocrinologie et métabolisme

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 bêtabloquants 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 protidique sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

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 hypoglycémifiants administrés par voie orale. En effet, les antagonistes des récepteurs 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 personnes diabétiques, ou encore laisser ces doses inchangées. Le diabète latent peut devenir manifeste au cours d'un traitement par la chlorthalidone.

Hyperuricémie : Chez certains patients, le traitement par la chlorthalidone peut entraîner une hyperuricémie ou déclencher un accès de goutte.

Hypercholestérolémie Des augmentations légères et partiellement réversibles des concentrations plasmatiques de cholestérol total, de triglycérides, ou de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité ont été signalées pendant un traitement prolongé par des thiazidiques et des diurétiques apparentés aux thiazidiques. La pertinence clinique de ces résultats est équivoque. La chlorthalidone ne devrait pas être utilisée en première intention pour le traitement à long terme des patients atteints d'hypercholestérolémie. Si la chlorthalidone doit être utilisée, les lipides sériques doivent être vérifiés régulièrement. Le retrait de la chlorthalidone doit être envisagé si les taux lipidiques augmentent.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou d'une hépatopathie évolutive, même une altération mineure dans l'équilibre hydroélectrolytique 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.

Systeme immunitaire

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

Surveillance et essais de laboratoire

Déséquilibre hydroélectrolytique : Les patients recevant de la chlorthalidone doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe clinique de déséquilibre hydroélectrolytique (hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie). Il convient d'effectuer périodiquement, à intervalles appropriés, le dosage des électrolytes sériques. La mesure des taux sérique et urinaire des électrolytes est particulièrement importante si le patient vomit abondamment ou reçoit des liquides par voie parentérale.

Les signes ou symptômes prémonitoires d'un déséquilibre hydroélectrolytique comprennent : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux.

Une hypokaliémie peut survenir, particulièrement dans les cas de forte diurèse, de cirrhose grave ou pendant l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'ACTH. Un apport électrolytique oral inadéquat contribue également à l'hypokaliémie. Celle-ci peut déclencher ou amplifier les effets cardiotoxiques de la digitale (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.

Toute carence en chlorure durant le traitement à la chlorthalidone est généralement mineure et ne nécessite ordinairement pas de traitement spécifique, sauf dans des cas très particuliers (comme des maladies hépatiques ou rénales). 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. En cas de réelle carence sodique, le remplacement approprié constitue le traitement de choix.

Étant donné que la chlorthalidone diminue l'élimination du calcium, on doit cesser l'administration d'AA-ATENIDONE avant d'entreprendre des tests de la fonction parathyroïdienne. Les modifications 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 gastroduodéal.

| Le taux sérique de glucose pourrait augmenter avec une utilisation prolongée.

Ophtalmologie

Syndrome oculomucocutané : On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérosis conjonctival attribuables aux bêtabloquants, y compris l'aténolol. Un syndrome grave (le syndrome oculomucocutané), dont les signes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, des otites et des sérosités sclérosantes, est survenu pendant un traitement prolongé par un bêtabloquant (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.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé liés à la chlorthalidone : La chlorthalidone, un diurétique thiazidique, peut causer une réaction idiosyncrasique, entraînant un épanchement choroïdien, une myopie aiguë transitoire ou un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes, qui comprennent une diminution soudaine de l'acuité visuelle, une vision trouble ou une douleur oculaire, surviennent habituellement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement médicamenteux. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vision.

Le premier traitement est l'arrêt du traitement par « **AA-ATENIDONE** » le plus rapidement possible. Il est possible qu'un traitement médical ou chirurgical immédiat doive être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque d'apparition d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

Considérations périopératoires

Intervention chirurgicale non urgente ou urgente : Chez la majorité des patients, il est déconseillé d'interrompre l'administration de bêtabloquants avant une intervention chirurgicale. 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. Si une dominance vagale se produit, on peut la traiter à l'aide d'atropine (1 à 2 mg i.v.).

Un certain nombre de patients traités par des bêtabloquants ont présenté une hypotension grave et prolongée en cours d'anesthésie. On a également signalé des difficultés à rétablir et à maintenir le rythme cardiaque.

Dans le cas d'une 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

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

Fonction rénale

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 insuffisance rénale évolutive se manifeste, on doit cesser d'administrer AA-ATENIDONE.

Appareil respiratoire

Affections bronchospasmodiques : Il est préférable de ne pas administrer de bêtabloquants 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 (aténolol/chlorthalidone) doit être arrêté.

Sensibilité/résistance

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.

Anaphylaxie – Épinéphrine et bêtabloquants : Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez des patients sous bêtabloquants. Chez ceux-ci, en effet, la réaction peut être plus grave par suite des effets pharmacologiques des bêtabloquants et de troubles liquidiens. On doit administrer l'épinéphrine avec prudence, car elle pourrait 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. Les solutions de rechange au traitement par l'épinéphrine à fortes doses comprennent un traitement de soutien vigoureux (p. ex. l'administration de liquides) et l'utilisation de bêta-agonistes tels que le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour maîtriser le bronchospasme, et la norépinéphrine par voie parentérale pour corriger l'hypotension.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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. 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 (proportionnelle à la dose) des résorptions embryofœtales 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.

La chlorthalidone, comme d'autres diurétiques, peut entraîner une hypoperfusion placentaire. Comme ces médicaments n'empêchent ni ne modifient l'évolution de l'œdème, de la protéinurie et de l'hypertension dans la gestose (prééclampsie), ils ne doivent pas être utilisés pour traiter l'hypertension chez les femmes enceintes. Les diurétiques thiazidiques traversent le placenta et sont décelables dans le sang du cordon ombilical. L'utilisation de la chlorthalidone en cours de grossesse est susceptible de causer un ictère fœtal ou néonatal, une thrombopénie et, peut-être, d'autres effets indésirables qui se sont produits chez l'adulte. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Grossesse](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Allaitement](#).

7.1.2 Femmes qui allaitent

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.

Les diurétiques apparentés aux thiazidiques, comme la chlorthalidone, sont excrétés dans le lait maternel. Vu qu'un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, l'utilisation chez les femmes qui allaitent est contre-indiquée. Il faut décider s'il vaut mieux cesser l'allaitement ou interrompre le

traitement, selon l'importance du médicament pour la mère. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Allaitement](#).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans): On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité de l'aténolol chez l'enfant. Par conséquent, AA-ATENIDONE est déconseillé chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans): 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés avec chaque composant sont les suivants :

Dans une étude de longue durée bien contrôlée portant sur 1 627 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 %).

Les effets indésirables les plus graves observés avec l'aténolol sont l'insuffisance cardiaque congestive, le bloc AV et le 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 2 500 patients ont été les suivants : bradycardie (3 %), étourdissements (3 %), vertiges (2 %), fatigue (3 %), diarrhée (2 %) et nausées (3 %).

Les effets indésirables graves signalés avec la chlorthalidone comprennent l'arythmie cardiaque, la dyspnée, l'anémie aplasique et l'agranulocytose. La plupart des effets indésirables observés (≥ 10 %) comprennent l'hypokaliémie, l'hyperuricémie et l'hyperlipidémie.

Chlorthalidone :

On a signalé les effets indésirables suivants :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rares : leucopénie, thrombopénie.

Fréquence inconnue : agranulocytose, anémie aplastique.

Troubles oculaires :

Fréquence inconnue : xanthopsie.

Troubles gastro-intestinaux :

Rares : nausées, vomissement, diarrhée, constipation.

Très rares : pancréatite.

Fréquence inconnue : irritation gastrique, crampes.

Troubles généraux et réactions au point d'administration :

Fréquence inconnue : faiblesse.

Foie et voies biliaires :

Rares : ictère (ictère cholestatique intrahépatique).

Troubles du système immunitaire :

Très rares : angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée).

Fréquence inconnue : syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquents : anorexie, hyperglycémie, hyponatrémie.

Peu fréquents : hyperuricémie.

Fréquence inconnue : hypokaliémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

Fréquence inconnue : spasmes musculaires.

Troubles du système nerveux :

Fréquents : étourdissements.

Rares : paresthésie, céphalée.

Fréquence inconnue : vertige, agitation.

Troubles rénaux et urinaires :

Rares : glycosurie.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :

Fréquents : impuissance.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Fréquents : rash, urticaire.

Rare : photosensibilité.

Fréquence inconnue : purpura.

Troubles vasculaires :

Fréquents : hypotension orthostatique (peut survenir et être aggravée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques).

Effets indésirables possibles :

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique :	agranulocytose.
Troubles cardiaques :	œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque et arrêt sinusal.
Troubles oculaires :	vision trouble, sensation de brûlure et sensation de sable dans l'œil.
Troubles gastro-intestinaux :	thrombose artérielle mésentérique et colite ischémique.
Troubles du système nerveux :	perte de mémoire à court terme.
Troubles mentaux :	agressivité, anxiété, labilité émotionnelle et légère obnubilation de la conscience.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	laryngospasme, état de mal asthmatique et fièvre accompagnée de douleurs et de mal de gorge.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	dermatite exfoliative.
Troubles vasculaires :	bouffées de chaleur.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Aucun renseignement n'est disponible.

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

Aténolol :

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :	thrombopénie et purpura.
Troubles cardiaques :	aggravation de l'insuffisance cardiaque (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Fonction cardiovasculaire), bloc cardiaque, palpitations, douleur thoracique, sensation de tête légère.
Troubles oculaires :	troubles visuels, sécheresse et/ou démangeaisons des yeux.
Troubles gastro-intestinaux :	malaise abdominal, indigestion, constipation.
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	œdème, fatigue, bouffées de chaleur, douleurs corporelles générales, diminution de la tolérance à l'effort.
Épreuves de laboratoire :	allongement de l'intervalle P-R.
Troubles métaboliques et de la nutrition :	anorexie.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	douleur aux jambes.
Troubles du système nerveux :	faiblesse, ataxie, somnolence, rêves d'apparence réelle, paresthésie, céphalées, acouphènes.

Troubles mentaux :	léthargie, nervosité, dépression, insomnie, changements d'humeur, psychoses et hallucinations.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	impuissance, baisse de la libido.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	dyspnée, respiration sifflante, toux, bronchospasme, épistaxis.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	éruption cutanée, réactions cutanées psoriasiformes, exacerbation du psoriasis, alopecie, transpiration et purpura.
Troubles vasculaires :	hypotension orthostatique qu'on peut associer à une syncope, phénomène de Raynaud, claudication intermittente ou aggravation de la claudication intermittente préexistante, froideur des extrémités.

8.5 Effets indésirables observés 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 :

Affections hématologiques et du système lymphatique :	thrombopénie.
Épreuves de laboratoire :	élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine.
Troubles du système nerveux :	céphalées, confusion.
Troubles mentaux :	cauchemars, impuissance.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	maladie de La Peyronie.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, purpura et alopecie réversible.
Troubles oculaires :	épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé (fréquence inconnue).

De rares cas de toxicité hépatique, dont la cholestase intrahépatique, ont été observés. L'aténolol, comme d'autres bêtabloquants, a été associé au développement d'anticorps antinucléaires (AAN) et au syndrome du lupus.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation d'alcool peut modifier l'effet de ce produit. Il faut limiter la consommation d'alcool pendant le traitement. Il faut aussi avertir les patients que l'alcool peut accroître le risque d'étourdissements et causer une baisse encore plus importante de la tension artérielle. Une hypotension orthostatique peut survenir pendant la prise de CHLORTHALIDONE et pourrait s'aggraver avec la consommation d'alcool et la prise d'anesthésiques ou de sédatifs.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 2. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques ou narcotiques	↑ hypotension orthostatique	Une hypotension orthostatique peut se produire et risque d'être potentialisée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques.
Anesthésiques	↑ potentiel hypotensif	Les anesthésiques peuvent produire un état hypotensif et une tachycardie réflexe associée. Comme le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques inhibe la tachycardie réflexe, l'utilisation concomitante 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 2 CONTRE-INDICATIONS ET 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Considérations périopératoires .
Antiarythmiques	↑ temps de conduction auriculaire	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.

Nom propre/dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Vasodilatateur périphérique antihypertensif	↓ tension artérielle	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 diminuant la posologie habituelle de chaque médicament. Lorsqu'on utilise ce genre d'association médicamenteuse, il faut donc surveiller de près les doses administrées jusqu'à la stabilisation de l'état du patient.
Inhibiteurs calciques	↑ hypotension grave, bradycardie et insuffisance cardiaque	L'utilisation conjointe de bêtabloquants 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. Il peut s'ensuivre une hypotension grave, une bradycardie et 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.

Nom propre/dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Clonidine	↑ hypertension	Les bêtabloquants peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt d'un traitement par la clonidine. Si les deux médicaments sont administrés en concomitance, il faut cesser l'administration du bêtabloquant plusieurs jours avant celle de la clonidine. Lorsqu'on veut remplacer la clonidine par un bêtabloquant, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine avant d'instaurer le traitement par le bêtabloquant (consulter également la monographie de la clonidine).
Glucosides digitaliques	↑ bradycardie	Les glucosides digitaliques peuvent potentialiser la bradycardie attribuable au blocage des récepteurs bêta.
Fingolimod	↑ effets bradycardiques	L'utilisation concomitante de fingolimod et de bêtabloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est pas recommandée. Lorsqu'une telle administration concomitante est jugée nécessaire, on recommande une surveillance appropriée au début du traitement, c'est-à-dire au moins jusqu'au lendemain.
Lithium	↓ clairance rénale ↑ toxicité au 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 doit consulter les monographies des produits à base de lithium avant de prescrire ce genre de préparation avec AA-ATENIDONE.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	↓ effet antihypertensif	L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut affaiblir les effets antihypertensifs des bêtabloquants.
Norépinéphrine	↓ norépinéphrine	Les thiazides peuvent diminuer la capacité de réaction artérielle à la noradrénaline. Cette diminution n'est pas suffisante pour contrecarrer l'efficacité thérapeutique du vasopresseur.

Nom propre/dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Réserpine ou guanéthidine	↓ activité sympathique	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 bêtabloquante 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 bêtabloquants.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la chlorthalidone

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'ECA	T	L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA est potentialisé en présence d'agents qui augmentent l'activité rénine plasmatique (diurétiques).	Il faut donc adopter un schéma posologique prudent lorsqu'un inhibiteur de l'ECA est ajouté à un diurétique.
Alcool, barbituriques et narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut se produire.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, en particulier lors de l'instauration du traitement.
Allopurinol	T	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un ajustement de la posologie de l'allopurinol peut être nécessaire.
Amantadine	T	L'administration concomitante de diurétiques	

		thiazidiques peut accroître le risque d'effets indésirables associé à l'amantadine.	
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller le taux de potassium sérique.
Anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène)	T	Les anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques s'apparentant aux thiazidiques, apparemment en raison d'une baisse de la motilité gastro-intestinale et d'un ralentissement de la vidange gastrique.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du diurétique thiazidique.
Agents antinéoplasiques (p. ex. cyclophosphamide, méthotrexate)	T, C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélo-dépressifs.	Le bilan hématologique des patients qui reçoivent cette association doit être suivi de près. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine et colestipol)	T	La cholestyramine diminue l'absorption des diurétiques thiazidiques parce que les chélateurs des acides biliaires se lient à ces derniers dans les intestins et empêchent l'absorption gastro-intestinale dans une proportion de 43 à 85 %. On peut	Administer le thiazide 2 à 4 heures avant ou 6 heures après le chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du thiazide, au

		s'attendre à une réduction de l'effet pharmacologique.	besoin.
Suppléments de calcium ou de vitamine D	T, C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut diminuer l'excrétion urinaire du calcium, et l'administration concomitante de vitamine D peut potentialiser l'augmentation du calcium sérique. L'administration concomitante de diurétiques s'apparentant aux thiazidiques peut entraîner une hypercalcémie en augmentant la réabsorption du calcium au niveau tubulaire.	Surveiller la concentration sérique de calcium, particulièrement en cas d'administration concomitante de doses élevées de suppléments de calcium, ainsi que l'apparition de signes d'hypercalcémie. Il pourrait être nécessaire d'arrêter la prise des suppléments de calcium ou de vitamine D ou d'en diminuer la dose.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Les effets hypokaliémiques des diurétiques peuvent être augmentés par les corticostéroïdes, l'ACTH et l'amphotéricine.	Surveiller le taux de potassium sérique et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Dérivés du curare et agents de blocage ganglionnaire	T	Les thiazidiques peuvent augmenter la réactivité aux dérivés du curare et aux agents de blocage ganglionnaire.	
Cyclosporine	T	Le traitement concomitant par des diurétiques peut accroître le risque d'hyperuricémie et de	

		complications ressemblant à la goutte.	
Diazoxide	T	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître l'effet hyperglycémiant du diazoxide.	
Digitaline	EC, T	Les déséquilibres électrolytiques dus aux agents thiazidiques (p. ex. hypokaliémie et hypomagnésémie) augmentent le risque de toxicité liée à la digitaline, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire.	La prudence est de mise lorsqu'on administre la chlorthalidone et la digitaline en concomitance. Surveiller de près les taux d'électrolytes et de digitaline. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster les doses de digitaline ou de chlorthalidone, au besoin.
Insuline et antidiabétiques oraux	EC T	L'hyperglycémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du taux sérique de potassium accroît l'intolérance au glucose.	Surveiller la maîtrise de la glycémie. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir une concentration sérique de potassium adéquate et ajuster la dose des antidiabétiques si nécessaire. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de l'insuline ou des antidiabétiques oraux en cas de changements dans la tolérance au

			glucose que peut entraîner la chlorthalidone. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme.
Lithium	T	Les diurétiques accroissent les effets cardiotoxiques (manifestés dans des modifications de l'ECG) et neurotoxiques (manifestés par l'ataxie, la confusion et la désorientation mentales) du lithium. Ces médicaments ne doivent pas être administrés de façon concomitante.	Dans les rares cas où ils doivent être administrés ensemble, il faut surveiller attentivement les patients pour détecter tout signe ou symptôme de toxicité au lithium. Une surveillance étroite des concentrations sériques d'électrolytes et de lithium, ainsi que le maintien d'un apport adéquat en liquides, en potassium et en sodium sont également nécessaires.
AINS	EC	L'administration concomitante de certains AINS (p. ex. indométacine) peut diminuer l'activité diurétique et antihypertensive des thiazidiques, et des cas isolés de détérioration de la fonction rénale ont été signalés chez des patients prédisposés.	Si le traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, la concentration sérique de potassium et la tension artérielle. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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.

Chlorthalidone, a monosulfonamyl diuretic, increases excretion of sodium and chloride thus promoting water loss. 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.

10.2 Pharmacodynamie

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 bêtabloquante de l'aténolol.

Aténolol :

Études chez les animaux

Effets sur le système cardiovasculaire : Chez le chat anesthésié, l'aténolol administré 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 pulmonaire : On a évalué, chez 10 patients atteints d'asthme labile, les effets d'une dose unique de 100 mg d'aténolol sur le volume expiratoire maximum par 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 bêtabloquants 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 métaboliques : Des études menées auprès de 12 patients diabétiques ont montré que l'aténolol ne potentialise pas les effets hypoglycémisants 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Aténolol : 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.

Chlorthalidone : Approximativement 60 % d'une dose orale de chlorthalidone est absorbé dans le tractus gastro-intestinal et éliminé inchangé dans l'urine.

Distribution :

Aténolol : 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.

Chlorthalidone : 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.

Biotransformation

Aténolol : Il n'y a pas de métabolisme hépatique significatif de l'aténolol chez l'humain; plus de 90 % de la dose absorbée atteint la grande circulation sous forme inchangée. De petites quantités d'un dérivé hydroxylé et d'un glycuconjugué sont produites, mais aucun n'a une activité pharmacologique importante. Par conséquent, aucune accumulation n'est observée chez les patients atteints d'une hépatopathie et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chlorthalidone : Le métabolisme et l'excrétion hépatique dans la bile constituent une voie d'élimination minime. Dans un délai de 120 heures, environ 70 % de la dose sont excrétés dans l'urine et les selles, principalement dans une forme inchangée.

Élimination

Aténolol : Environ 47 et 53 % de la dose orale est éliminée dans l'urine et dans les selles, respectivement. La récupération est terminée après 72 heures.

L'aténolol est principalement éliminé par les reins, essentiellement par filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination normale peut augmenter en présence d'insuffisance rénale grave, mais aucune accumulation significative n'est observée chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 35 mL/min. La dose orale doit être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 35 mL/min.

Après l'administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes en 5 minutes. Les baisses des concentrations plasmatiques maximales sont rapides (5 à 10 fois) au cours des 7 premières heures; par la suite, les concentrations plasmatiques

diminuent avec une demi-vie semblable à celle du médicament administré par voie orale. Plus de 85 % de la dose administrée par voie intraveineuse est excrétée dans l'urine dans les 24 heures.

Chlorthalidone : La majeure partie d'une dose absorbée de chlorthalidone dans le sang entier et le plasma est excrétée par les reins, avec une demi-vie d'élimination moyenne de 50 heures. Cette demi-vie d'élimination ne change pas avec une administration prolongée. La majeure partie d'une dose absorbée de chlorthalidone est excrétée par les reins, avec une clairance rénale moyenne de 60 mL/min. Le métabolisme et l'excrétion hépatique dans la bile constituent un moyen d'élimination minime. Dans un délai de 120 heures, environ 70 % de la dose sont excrétés dans l'urine et les selles, principalement sous forme inchangée.

Populations particulières et états pathologiques

- **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.
- **Personnes âgées** : Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études cliniques sur les comprimés d'aténolol et de chlorthalidone 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. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).
- **Sexe** : On ne dispose d'aucun renseignement concernant les différences entre les sexes.
- **Grossesse** : Les comprimés d'aténolol et de chlorthalidone sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#).
- **Allaitement** : Les comprimés d'aténolol et de chlorthalidone sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement. La chlorthalidone traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel. Chez des mères recevant des doses de 50 mg de chlorthalidone une fois par jour avant et après l'accouchement, le taux de chlorthalidone dans le sang entier du fœtus équivaut à environ 15 % du taux mesuré dans le sang maternel. Voir [7.1.2 Allaitement](#).
- **Polymorphisme génétique** : On ne dispose d'aucun renseignement concernant les différences associées au polymorphisme génétique.
- **Origine ethnique** : 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.
- **Insuffisance hépatique** : Chlorthalidone should be used with caution in patients with impaired hepatic function of progressive liver disease since minor alterations of fluid

and electrolyte balance may precipitate hepatic coma. See [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic](#).

- **Insuffisance rénale** : 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. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)

Le dysfonctionnement rénal ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de la chlorthalidone, vu que le facteur ralentissant la vitesse d'élimination du médicament du sang ou du plasma est probablement son affinité pour l'anhydrase carbonique des érythrocytes. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. La chlorthalidone peut précipiter l'azotémie. Des effets cumulatifs du médicament peuvent apparaître chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

- **Obésité** : On ne dispose d'aucun renseignement concernant les différences attribuables à l'obésité.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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).

AA-ATENIDONE ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Aténolol :

Nom propre :

aténolol

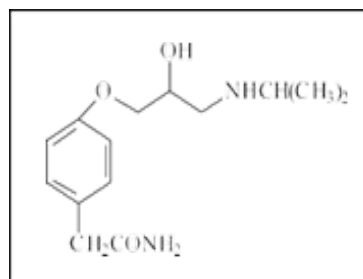
Nom chimique :

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

Masse moléculaire :

266,34 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre cristalline blanche ou blanchâtre. 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 :

Nom propre :

chlorthalidone

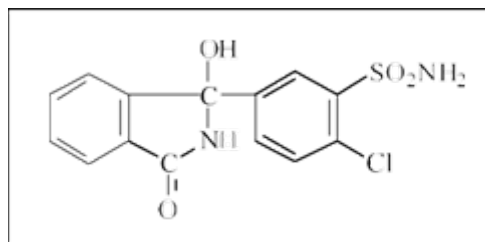
Nom chimique :

2-chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolinyl)-benzènesulfonamide

Masse moléculaire :

338,73 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.
Soluble dans l'eau à raison de 0,27 mg/mL à 37 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de 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 obtenus à partir des données d'observation sont résumés ci-dessous :

Tableau 4 – 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	Tenorectic®Y	
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.

Paramètre	Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	AA-Atenidone	Tenorectic® ^γ	
^γ Tenorectic® est fabriqué par Zeneca Pharma (actuellement AstraZeneca) et a été acheté au Canada.)			

Tableau 5 – 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® ^γ	
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.			
^γ 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 seule dose orale de 100 mg/25 mg d’AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) ou TENORETIC® en comprimés.

Les résultats obtenus à partir des données d’observation sont résumés ci-dessous :

Tableau 6 – Résumé de l'étude 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® ^γ	
ASC _T (ng.h/mL)	5 149 5 391 (31)	5 224 5 391 (25)	98,6
ASC _I (ng.h/mL)	5 540 5 753 (29)	5 601 5 750 (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.
^γ Tenoretic® est fabriqué par Zeneca Pharma (actuellement AstraZeneca) et a été acheté au Canada.)

Tableau 7 – Résumé de l'étude 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® ^γ	
ASC ₇₂ (ng.h/mL)	77 270 78 025 (14)	76 427 77 292 (15)	100,9
ASC _I (ng.h/mL)	128 123 131 344 (23)	119 788 122 703 (23)	104,4
C _{max} (ng/mL)	1 533 1 554 (17)	1 562 1 575 (13)	98,1
T _{max} * (h)	12,1 (42)	11,6 (35)	-
T _{1/2} * (h)	52,7 (26)	47,8 (26)	-

* Moyennes arithmétiques (CV %).
 ** D'après la moyenne des moindres carrés.
^γ Tenoretic® est fabriqué par Zeneca Pharma (actuellement AstraZeneca) et a été acheté au Canada.)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë :

Tableau 8 – Résumé des résultats des études sur la toxicité aiguë de la chlorthalidone et de l'aténolol administrés en monothérapie et en association

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ mg/kg de chlorthalidone	DL ₅₀ mg/kg d'aténolol	DL ₅₀ mg d'aténolol/kg en association fixe*
Souris	M et F	Orale	-	> 2 500	> 3 125
	M et F	i.p.	-	525	655
Rat	M et F	Orale	> 10 000	> 5 000	> 5 000
	M	i.p.	6 520	268	122
	F	i.p.	3 025	268	233

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

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.

On a observé une réduction de la fréquence cardiaque chez des rats traités par 75, 150 et 300 mg/kg/jour d'aténolol par voie orale pendant 6 mois. La dose élevée et la dose intermédiaire ont entraîné une baisse de la tension artérielle. Le poids de la rate et du cœur était accru. On a observé une myocardite chronique dans tous les groupes, y compris chez 3 témoins. Trois animaux recevant la dose élevée et deux animaux recevant la dose intermédiaire ont été sacrifiés à l'état moribond.

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.

Études sur la toxicité chronique (un an)

Des études de toxicité chronique ont été menées sur l'aténolol seul. Aucune étude de 12 mois n'a été menée sur la chlorthalidone seule ou en association avec l'aténolol.

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 la dose de 300 mg d'aténolol/kg/jour, mais pas à la dose de 150 mg d'aténolol/kg/jour (respectivement 150 fois et 75 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Tableau 9 – Résumé des résultats des études sur la toxicité chronique de l'aténolol

spèce	Souche	Sexe		Dose (mg/kg /jour)	Voie d'administration	Durée (mois)	Effets
		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, 2/10 des sujets soumis à des doses moyennes et 7/10 des sujets soumis à dose élevée. Mort d'une femelle ayant reçu des doses élevées.

spèce	Souche	Sexe		Dose	Voie	Durée	Effets
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 1/10 des sujets soumis à des doses faibles.

Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité n'a été menée 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) à 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.

Toxicologie de la reproduction et du développement :

Tableau 10 – Résumé des résultats des études sur la toxicité pour la reproduction et le développement de l'association aténolol et chlorthalidone

Espèce	Posologie d'association libre	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

Espèce	Posologie d'association libre	Période d'administration	Signes de toxicité
			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 influé sur la grosseur de la portée, le poids fœtal ni sur le nombre de résorptions. La chlorthalidone n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat. Des études de reproduction menées chez le rat et le lapin avec des doses jusqu'à 420 fois supérieures à la dose chez l'humain n'ont fait état d'aucun signe d'effet néfaste pour le fœtus dû à la chlorthalidone.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

- 1 ^{Pr}TENORETIC® en comprimés, 50/25 mg et 100/25 mg, numéro de contrôle de la présentation 190685, monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc. (12 juillet 2016)
2. ^{Pr}CHLORTHALIDONE, comprimés à 50 mg, numéro de contrôle de la présentation 256341, monographie de produit, AA Pharma Inc., 11 mars 2022

3. ^{Pr}APO-ATENOL, comprimés à 50 mg et à 100 mg, numéro de contrôle de la présentation 249096, monographie de produit, Apotex Inc., 17 mars 2021
4. ^{Pr}EDARBYCLOR[®], comprimés à 40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg, numéro de contrôle de la présentation 246568, monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc., 21 juillet 2021

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PR AA-ATENIDONE

Aténolol et chlorthalidone en comprimés

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AA-ATENIDONE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AA-ATENIDONE**.

Pour quoi 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 « bêtabloquants ».

- 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 votre maladie, mais il aide à la maîtriser.

Quels sont les ingrédients d'AA-ATENIDONE?

Ingrédients médicinaux : até nolol et chlorthalidone.

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

AA-ATENIDONE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés d'AA-ATENIDONE à 50/25 : 50 mg d'até nolol et 25 mg de chlorthalidone.

Comprimés d'AA-ATENIDONE à 100/25 : 100 mg d'até nolol et 25 mg de chlorthalidone.

Ne prenez pas AA-ATENIDONE 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 essoufflé 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).
- votre tension artérielle est 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 avez des problèmes rénaux ou hépatiques graves.
- vous avez un faible taux sanguin de potassium ou tout problème qui vous fait perdre du potassium.
- vous avez un faible taux sanguin de sodium.
- vous avez un taux sanguin élevé de calcium ou d'acide urique.
- vous avez une maladie d'Addison non traitée, une affection touchant vos glandes surrénales (les glandes situées au-dessus de vos reins).
- vous prenez du lithium, utilisé pour le traitement du trouble bipolaire.
- vous êtes enceinte, vous essayez ou avez l'intention de devenir enceinte.
- vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AA-ATENIDONE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez des antécédents de troubles cardiaques.
- vous avez des antécédents d'évanouissements.
- vous êtes atteint d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires (comme la bronchite ou l'emphysème).

- vous êtes atteint de troubles thyroïdiens.
- vous avez un taux de cholestérol élevé.
- vous avez des problèmes de foie ou de rein.
- vous avez des problèmes de circulation.
- vous êtes atteint de lupus ou de goutte.
- vous êtes atteint de diabète et prenez des médicaments pour maîtriser votre glycémie ou si votre glycémie est basse (hypoglycémie).
- on vous a déjà dit que vous souffriez d'un type particulier de douleurs thoraciques (angine de poitrine) appelé « angor de Prinzmetal ».
- vous avez fait des réactions allergiques ou vous avez des allergies.
- vous avez subi une chirurgie sur un nerf (sympathectomie).
- vous souffrez de déshydratation ou présentez des vomissements graves, une diarrhée grave ou une transpiration excessive.
- vous avez eu une éruption cutanée en prenant AA-ATENIDONE.

Autres mises en garde à connaître :

Ne cessez pas de prendre AA-ATENIDONE soudainement. Cela pourrait provoquer des douleurs thoraciques ou une crise cardiaque. Suivez les conseils de votre professionnel de la santé pour réduire votre dose avant d'arrêter complètement le médicament.

Si vous êtes hospitalisé pour une opération, informez le personnel médical et en particulier l'anesthésiste que vous prenez AA-ATENIDONE.

Consommation d'alcool : Consommer de l'alcool pendant que vous prenez AA-ATENIDONE peut modifier l'effet du médicament et faire baisser votre tension artérielle lorsque vous vous levez après avoir été assis ou couché. Vous pourriez ressentir des étourdissements ou une sensation de « tête légère ».

Conduite et utilisation de machines : L'aténolol dans AA-ATENIDONE peut causer des étourdissements et de la fatigue. 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.

Troubles oculaires : La chlorthalidone contenue dans AA-ATENIDONE peut provoquer des troubles oculaires soudains, tels que :

- Épanchement choroidien : une accumulation anormale de liquide dans l'œil qui peut entraîner des modifications visuelles.
- Myopie : myopie ou vision trouble soudaines.
- Glaucome : hausse de la pression dans vos yeux, douleur aux yeux. Peut entraîner une perte permanente de la vision s'il n'est pas traité.

Si votre vision change, cessez de prendre AA-ATENIDONE et obtenez immédiatement des soins médicaux. Ces troubles oculaires sont liés à AA-ATENIDONE et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par ce médicament.

Examens : Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines pendant votre traitement par AA-ATENIDONE. Ces tests pourraient être effectués pour vérifier :

- votre taux d'électrolytes, tels que le potassium, le sodium ou le chlorure.
- votre taux de cholestérol.
- votre glycémie.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AA-ATENIDONE :

- médicaments utilisés pour abaisser la pression artérielle ou traiter l'angine de poitrine :
 - alphabloquants (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 intervention chirurgicale;
- alcool, somnifères (barbituriques) ou médicaments puissants contre la douleur (narcotiques);
- norépinéphrine, un stimulant cardiaque;
- lithium, un médicament utilisé pour traiter certains troubles mentaux;
- fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques.
- l'allopurinol, un médicament utilisé pour traiter la goutte
- l'amantadine, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson
- l'amphotéricine B, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques
- les anticholinergiques (comme l'atropine ou la bipéridène)
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer (comme le cyclophosphamide ou le méthotrexate)
- les médicaments utilisés pour abaisser les taux de cholestérol (comme la cholestyramine ou le colestipol)
- les suppléments de calcium ou de vitamine D

- les corticostéroïdes, des médicaments utilisés pour réduire l'inflammation
- les relaxants musculaires
- la cyclosporine, un médicament utilisé pour affaiblir le système immunitaire
- le diazoxide, un médicament utilisé pour traiter une hypoglycémie
- la digitaline, un médicament utilisé pour traiter les maladies cardiaques
- l'insuline ou les médicaments administrés par voie orale pour traiter le diabète

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 professionnel de la santé aussitôt que possible.

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

Dose habituelle :

Posologie habituelle chez l'adulte : Un comprimé par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AA-ATENIDONE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. 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 figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- toux
- doigts et orteils froids
- constipation
- diarrhée
- étourdissements
- sécheresse de la bouche
- fatigue
- maux de tête
- impuissance (incapacité à avoir une érection)
- indigestion
- sécheresse ou démangeaisons des yeux
- douleurs aux articulations et au dos
- douleur aux jambes
- nausées
- saignements de nez
- essoufflement
- éruptions cutanées
- maux d'estomac
- transpiration
- fatigue
- difficulté à dormir
- vertiges

AA-ATENIDONE peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Douleur ou malaise à la poitrine			√
Arythmie cardiaque (rythme cardiaque irrégulier) : battements cardiaques très rapides (tachycardie) ou anormalement lents (bradycardie), étourdissements, évanouissements		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Faibles taux de sodium ou de potassium dans le sang : faiblesse, vomissements, crampes		√	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : éruption cutanée, enflure des lèvres, du visage ou du cou, difficulté à respirer ou à parler			√
Anorexie (un type de trouble de l'alimentation) : perte d'appétit, incapacité à manger même en présence d'appétit, perte de poids rapide ou grave		√	
Affections du sang - Anémie (faible nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse - Leucopénie (faible nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux - Thrombopénie (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses (bleus) ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude en cas de blessure, fatigue et faiblesse		√	
Bronchospasme (rétrécissement soudain des voies respiratoires) : difficulté à respirer avec respiration sifflante ou toux		√	
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
capacité réduite à faire de l'exercice physique			
Troubles de la peau - Photosensibilité (sensibilité au soleil) : peau rouge, sèche ou qui démange lorsqu'elle est exposée aux rayons du soleil - Purpura (saignement sous la peau) : ecchymoses, taches ou plaques violettes sur la peau - Urticaire (éruption cutanée) : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons cutanées		√	
Nécrolyse épidermique toxique (NET) (éruption cutanée grave) : rougeur, formation d'ampoules et/ou peau qui pèle à l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des passages nasaux ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des glandes			√
RARE			
Œdème : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds, des chevilles, du visage ou des voies aériennes		√	
Troubles de la conduction cardiaque : vertiges, étourdissements, évanouissements			√
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements ou sensation de « tête légère » menant à un évanouissement lors des changements de position, par exemple en passant de la position		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
couchée à la position debout			
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Troubles de la mémoire		✓	
Palpitations : battements cardiaques rapides, palpitants, très forts ou irréguliers		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, palpitations, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles oculaires : - Épanchement choroïdien (accumulation de liquide dans l'œil) : taches aveugles, douleur oculaire ou vision trouble - Myopie : détérioration soudaine de la vision à distance ou vision floue - Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur oculaire		✓	
Vascularite nécrosante (inflammation des vaisseaux sanguins sous la peau ou d'autres tissus) : frissons, fièvre, décoloration de la peau		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- 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 courriel, ou par télécopieur ;ou;
- Téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur le contenant.

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

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

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc.

Dernière Révision : 12 janvier 2023