

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}TEVA-ATENOLOL

(Comprimés d'aténolol de 25 mg, 50 mg et 100 mg)

BP

Inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques

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

Date de révision :
29 avril 2010

N° de contrôle : 138020

NOM DU MÉDICAMENT

PrTEVA-ATENOLOL

(Comprimés d'aténolol BP de 25 mg, 50 mg et 100 mg)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'aténolol est un bêta-bloquant sélectif des récepteurs bêta₁ 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 le S(-)énantiomère. La sélectivité pour les récepteurs bêta₁ diminue avec l'augmentation de la dose.

Le mode d'action antihypertensive 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.

Le mode d'action antiangineuse est également incertain. Un facteur important peut être la réduction des besoins en oxygène du myocarde par blocage de l'élévation induite par les catécholamines de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique, ainsi que de la vitesse et de l'ampleur des contractions myocardiques.

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; la réduction de l'augmentation de la fréquence cardiaque due à l'effort est 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.

Pharmacocinétique

Environ 40 à 50 % d'une dose d'aténolol administrée par voie orale est absorbée dans le tractus gastro-intestinal et le reste est éliminé, inchangé, dans les fèces. Les concentrations plasmatiques atteignent leur niveau maximal de 2 à 4 heures après l'administration et sont sujettes à une variabilité correspondant à un facteur 4. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose pour l'éventail de doses de 50 à 400 mg, et de 6 à 16 % de l'aténolol sont liés aux protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes d'aténolol sont de 300 et de 700 nanogrammes/mL environ pour des doses de 50 mg et de 100 mg, respectivement. La demi-vie plasmatique du produit est d'environ 6 à 7 heures. L'aténolol se répartit largement dans les tissus extravasculaires, mais on ne le retrouve qu'en petite quantité dans le système nerveux central.

On n'observe pas de métabolisme hépatique significatif de l'aténolol chez l'humain et plus de 90 % de la dose absorbée se retrouve intacte dans la circulation générale. On a bien observé la présence en faibles quantités d'un métabolite hydroxylé et d'un glucuronide, mais aucun de ces métabolites n'exerce d'activité pharmacologique importante. Par conséquent, il n'y a pas d'accumulation chez les patients atteints d'une maladie hépatique et aucun ajustement posologique n'est requis. Environ 47 % et 53 % de la dose administrée par voie orale sont éliminés respectivement dans l'urine et les fèces. L'élimination du produit est totale après 72 heures.

L'aténolol est éliminé principalement par voie rénale, surtout par filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination normale peut augmenter dans les cas d'insuffisance rénale grave mais il n'y a pas d'accumulation significative chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 35 mL/min. Il est recommandé de réduire la dose orale chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 35 mL/min (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 5 minutes qui suivent l'administration intraveineuse. La chute des pics plasmatiques est rapide (facteur de 5 à 10) pendant les 7 premières heures; par la suite, les concentrations plasmatiques continuent de décliner et la demi-vie s'apparente à celle du médicament administré par voie orale. Plus de 85 % de la dose intraveineuse est éliminée dans l'urine en 24 heures.

L'aténolol passe dans le lait maternel et traverse la barrière placentaire — le rapport sang maternel/sang cordonal étant à peu près équivalent.

On a mené une étude à deux voies visant à comparer la biodisponibilité d'une dose unique d'aténolol en comprimés, soit TEVA-ATENOLOL à 100 mg et TENORMIN à 100 mg. Les données pharmacocinétiques (moyenne ± écart-type) calculées pour les comprimés TEVA-ATENOLOL et TENORMIN figurent au tableau suivant :

	TEVA-ATENOLOL 1 × 100 mg	TENORMIN® 1 × 100 mg	Pourcentage de TENORMIN®
ASC _t * (ng•h/mL)	4 818 (35)	5 159 (34)	93
ASC _i * (ng•h/mL)	5 102 (36)	5 441 (33)	94
C _{max} * (ng/mL)	6 24 (32)	6 46 (33)	97
t _{max} ⁺ (h)	3,11 (0,56)	3,19 (0,81)	—

t _{1/2} ⁺ (h)	7,53 (1,69)	7,77 (2,70)	–
--------------------------------------	-------------	-------------	---

*Moyennes géométriques (CV)

†Moyennes arithmétiques (É.-T.)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hypertension

Les comprimés TEVA-ATENOLOL (aténolol) sont indiqués chez les patients souffrant d'hypertension légère ou modérée. L'aténolol est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazidique. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les patients qui, de l'avis du médecin, doivent d'abord prendre un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique. TEVA-ATENOLOL peut être administré en association avec un diurétique ou un vasodilatateur, ou avec ces deux médicaments pour traiter les cas d'hypertension grave.

L'aténolol administrée avec un diurétique ou avec un vasodilatateur périphérique s'est révélée compatible. L'expérience limitée sur l'emploi de l'aténolol avec d'autres antihypertenseurs n'a pas permis de conclure à une incompatibilité.

L'aténolol n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Angine de poitrine

Les comprimés TEVA-ATENOLOL sont indiqués pour le traitement à long terme des patients souffrant d'angine de poitrine causée par une cardiopathie ischémique.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-ATENOLOL (aténolol) ne doit pas être administré en présence des états suivants :

1. bradycardie sinusale ou de bradycardie d'origine diverse ;
2. blocs AV du 2^e et du 3^e degré ;
3. maladie du sinus ;
4. insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire ;
5. insuffisance cardiaque non maîtrisée ;
6. choc cardiogène ;
7. hypotension ;
8. affections artérielles périphériques graves ;
9. anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde ;
10. phéochromocytome en l'absence de blocage des récepteurs alpha ;
11. acidose métabolique ;
12. hypersensibilité connue au produit.

MISES EN GARDE

a) **Insuffisance cardiaque**

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre TEVA-ATENOLOL (aténolol) à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est un élément vital pour le maintien de la fonction circulatoire dans l'insuffisance cardiaque congestive, et l'inhibition engendrée par un bêta-bloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi la possibilité d'apparition d'une d'insuffisance cardiaque. L'aténolol agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, si les deux médicaments sont administrés en même temps, l'action inotrope positive de l'aténolol peut être réduite par l'action inotrope négative de la digitaline. Les effets dépressifs des

bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction AV s'additionnent. Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut quelquefois mener à l'insuffisance cardiaque. Il faut donc, dès le premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, effectuer une digitalisation complète du patient ou lui administrer un diurétique, ou encore employer les deux traitements, puis surveiller attentivement la réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration d'un diurétique, il faut immédiatement cesser le traitement par TEVA-ATENOLOL.

b) **Cessation brusque du traitement par TEVA-ATENOLOL**

Les patients souffrant d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute cessation brusque du traitement par TEVA-ATENOLOL. On a signalé des exacerbations graves de l'angine de poitrine, des infarctus du myocarde et des arythmies ventriculaires chez des patients angineux lorsque le traitement par des bêta-bloquants a été interrompu brusquement. Les deux dernières complications peuvent se produire avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on décide de cesser l'administration de TEVA-ATENOLOL à des patients souffrant d'angine de poitrine, il faut réduire progressivement la dose sur une période d'environ deux semaines, suivre ces patients de près et leur recommander de réduire l'activité physique au minimum. Il faut maintenir la même fréquence d'administration. Dans les cas plus urgents, il faut cesser graduellement l'administration de TEVA-ATENOLOL sur une période plus courte et suivre les patients d'encore plus près. Si l'angine s'aggrave considérablement ou qu'apparaît une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre rapidement le traitement par TEVA-ATENOLOL, tout au moins durant quelque temps.

c) **Syndrome oculo-muco-cutané**

On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérose conjonctivale

attribuables à l'administration de bêta-bloquants, y compris l'aténolol. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes consistent en conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sérites sclérosantes, est apparu lors de l'utilisation répétée d'un bêta-bloquant adrénergique (le practolol). On n'a pas observé ce syndrome avec l'aténolol ni avec les autres agents du même type. Toutefois, les médecins doivent être prévenus de la possibilité de voir apparaître ces réactions et, le cas échéant, ils doivent interrompre le traitement.

d) **Angor de Prinzmetal**

L'aténolol peut augmenter le nombre et la durée des crises d'angine chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal dû à la vasoconstriction sans opposition d'une artère coronaire à médiation alpha-bloquante. On doit donc faire preuve d'une grande prudence lors qu'on administre TEVA-ATENOLOL à ces patients.

e) **Bradycardie sinusale**

Par suite de l'administration d'aténolol, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs bêta₁-adrénergiques. Dans ce cas, il faut diminuer la posologie.

f) **Thyrotoxicose**

On n'a pas encore évalué de manière précise les effets nuisibles possibles d'un traitement de longue durée par l'aténolol chez les patients souffrant de thyrotoxicose. Il est possible que les bêta-bloquants masquent les signes cliniques d'une hyperthyroïdie ou de ses complications et donnent une fausse impression d'amélioration. Aussi est-il possible qu'une cessation brusque d'un traitement par TEVA-ATENOLOL soit suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë.

PRÉCAUTIONS

a) **Affections bronchospasmodiques**

Il est préférable de ne pas administrer de bêta-bloquants aux patients atteints d'affections bronchospasmodiques. En raison de la sélectivité relative de TEVA-ATENOLOL pour les récepteurs bêta₁, des précautions sont nécessaires chez les patients qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas les 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 de TEVA-ATENOLOL doit être utilisée. Malgré ces précautions, la fonction respiratoire de certains patients peut s'aggraver. En pareil cas, le traitement par TEVA-ATENOLOL doit être interrompu.

b) **Bloc cardiaque du 1^{er} degré**

En raison de son effet négatif sur le temps de conduction AV, TEVA-ATENOLOL doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un bloc cardiaque du 1^{er} degré.

c) **Troubles de la circulation artérielle périphérique**

L'aténolol risque d'aggraver les troubles de la circulation artérielle périphérique moins graves (voir CONTRE-INDICATIONS).

d) **Anaphylaxie—Épinéphrine et bêta-bloquants**

On peut avoir plus de difficulté à traiter une réaction de type allergique chez les patients soumis aux bêta-bloquants. Chez ceux-ci, en effet, la réaction peut être plus grave par suite des effets pharmacologiques des bêta-bloquants et des troubles liquidiens. Il faut être prudent lorsqu'on administre de l'épinéphrine, car ce médicament risque de ne pas exercer ses effets habituels dans le traitement de l'anaphylaxie. D'une part, de plus fortes doses d'épinéphrine peuvent être nécessaires pour maîtriser le bronchospasme alors que, d'autre part, ces doses

peuvent être liées à une stimulation excessive des alpha-adrénergiques entraînant une hypertension, une bradycardie réflexe et un bloc cardiaque, ainsi qu'une aggravation possible du bronchospasme. Parmi les solutions de rechange au traitement par l'épinéphrine à fortes doses, il existe des mesures de soutien vigoureuses telles que l'administration de liquides et l'emploi de bêta-agonistes, y compris le salbutamol parentéral ou l'isoprotérénol, pour vaincre le bronchospasme, et la norépinéphrine, pour corriger l'hypotension.

e) Diabète et patients sujets à l'hypoglycémie

TEVA-ATENOLOL 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 l'insuline ou d'autres hypoglycémifiants administrés par voie orale. En effet, les bêta-bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes prémonitoires (p. ex., la tachycardie) et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

f) Insuffisance rénale

TEVA-ATENOLOL doit être administré avec prudence aux patients qui présentent une insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez ces patients, on a constaté un rapport étroit entre la clairance de l'aténolol et le taux de filtration glomérulaire ; toutefois, on n'a pas observé d'accumulation significative à moins que le niveau de clairance de la créatinine ne baisse en deçà de 35 mL/min/1,73 m².

g) Chirurgie élective ou d'urgence

Chez la majorité des patients, il est déconseillé d'interrompre l'administration de bêta-bloquants adrénergiques avant une chirurgie. Toutefois, il est recommandé de prendre des précautions spéciales pour l'administration de TEVA-ATENOLOL avec certains anesthésiques comme ceux qui entraînent une dépression du

myocarde. Au besoin, traiter la dominance vagale au moyen d'atropine (1 à 2 mg i.v.).

Certains sujets traités par des bêta-bloquants adrénergiques ont souffert, sous anesthésie, d'hypotension grave prolongée. On a aussi signalé des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques. En cas d'intervention chirurgicale d'urgence, comme l'aténolol est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent, au besoin, être contrés par l'utilisation d'agonistes comme l'isoprotérénol ou la norépinéphrine en doses suffisantes.

h) Populations ethniques

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

i) Grossesse

L'aténolol produit une augmentation, proportionnelle à la dose, des résorptions embryo-fœtales chez la rate à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour. Bien que l'on n'ait observé aucun effet similaire chez les lapines, le médicament n'a pas fait l'objet d'essais à des doses supérieures à 25 mg/kg/jour. Il n'existe pas d'étude scientifiquement valable chez la femme enceinte. Des études effectuées chez les humains ont révélé que l'aténolol traverse effectivement le placenta chez la femme enceinte. Les concentrations sériques du médicament dans le fœtus sont égales à celles qui sont observées chez la mère. Chez un nombre restreint de patientes qui ont pris le médicament au cours du dernier trimestre de grossesse, on a observé une réduction du poids à la naissance, de l'hypoglycémie néonatale, de la bradycardie chez les fœtus et les nouveau-nés ainsi qu'une insuffisance placentaire. L'administration de TEVA-ATENOLOL à une femme enceinte exige que l'on soupèse les avantages de la thérapeutique

en regard des risques éventuels pour le fœtus.

j) Allaitement

On a observé une accumulation significative d'aténolol dans le lait de femmes qui allaitent. Les nouveau-nés dont la mère allaite pourraient être à risque d'hypoglycémie et de bradycardie.

k) Pédiatrie

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de TEVA-ATENOLOL dans le traitement des enfants.

l) Activités nécessitant une acuité mentale

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

m) Interactions médicamenteuses

Clonidine

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

Résérpine ou guanéthidine

Il faut suivre de très près les patients qui prennent des médicaments réduisant le

taux des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, car l'action bêta-bloquante adrénergique de l'aténolol s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. TEVA-ATENOLOL ne doit pas être administré en association avec d'autres bêta-bloquants.

Antiarythmiques

Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on utilise l'aténolol avec des antiarythmiques de la classe I, car ces médicaments peuvent intensifier l'effet cardiodépressif de TEVA-ATENOLOL.

Anticalciques

L'utilisation concomitante de bêta-bloquants et d'anticalciques avec des effets inotropes négatifs peut entraîner une prolongation de la conduction SA et AV, particulièrement chez les patients qui présentent une fonction ventriculaire défectueuse ou des anomalies de conduction ou un débit cardiaque diminué. Ceci peut provoquer une hypotension grave, une bradycardie ou une insuffisance cardiaque. Le traitement concomitant à base de dihydropyridines (p. ex., nifédipine) peut accroître le risque d'hypotension, et une insuffisance cardiaque peut survenir chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente.

Glucosides digitaliques

Les glucosides digitaliques peuvent potentialiser la bradycardie du blocage des récepteurs bêta₁.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'emploi concomitant d'AINS peut affaiblir les effets antihypertensifs des bêta-bloquants.

Agents anesthésiques

Les anesthésiques peuvent produire un état hypotensif et une tachycardie réflexe associée. Comme le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques inhibant la tachycardie réflexe, l'emploi concomitant d'aténolol accroît le potentiel hypotensif des agents anesthésiques. Il importe donc d'avertir l'anesthésiste et de choisir l'anesthésique présentant la plus faible activité inotrope négative possible [voir CONTRE-INDICATIONS, (section g), PRÉCAUTIONS].

EFFETS INDÉSIRABLES

Comprimés

Les effets secondaires les plus graves signalés sont l'insuffisance cardiaque congestive, le bloc AV et le bronchospasme. Un bronchospasme peut survenir chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou présentant des antécédents de symptômes asthmatiques.

Les effets secondaires les plus fréquents qui se sont manifestés lors d'essais cliniques où l'aténolol a été administré par voie orale à 2 500 patients ont été les suivants : bradycardie (3 %), étourdissements (3 %), vertiges (2 %), fatigue (3 %), diarrhée (2 %) et nausées (3 %).

Les effets secondaires suivants, regroupés par système organique, sont apparus à une fréquence inférieure à 1 % :

Cardiovasculaires

aggravation de l'insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE)

bloc cardiaque

palpitations

allongement de l'intervalle PR

douleurs thoraciques

sensation d'ébriété

hypotension orthostatique que l'on peut associer à une syncope
phénomène de Raynaud
claudication intermittente ou aggravation de la claudication intermittente préexistante
douleurs aux jambes et froideur des extrémités
œdème

Respiratoires

dyspnée, respiration sifflante
toux
bronchospasme

Système nerveux central

faiblesse
ataxie
épuisement
léthargie
nervosité
dépression
sommolence
rêves d'apparence réelle
insomnie
paresthésie
céphalées
acouphène
changements d'humeur
troubles visuels
psychoses et hallucinations

Gastro-intestinaux

constipation

anorexie

malaises abdominaux, indigestion

Divers

éruptions cutanées

sécheresse et démangeaisons aux yeux

réactions cutanées psoriasiformes

exacerbation du psoriasis

diminution de la tolérance à l'effort

alopécie

épistaxis

bouffées de chaleur

impuissance et baisse de la libido

sudation

douleurs musculaires diffuses

thrombocytopénie et purpura

Pharmacovigilance

Après la mise sur le marché de l'aténolol, les effets suivants ont été signalés comme ayant un rapport temporel avec l'utilisation du produit : élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine, céphalées, confusion, cauchemars, impuissance, maladie de La Peyronie, éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, purpura, alopécie réversible et thrombocytopénie. Exceptionnellement, des cas de toxicité hépatique, notamment la cholestase intrahépatique, ont été observés. L'utilisation de l'aténolol, comme celle d'autres bêta-bloquants, a été associée au développement d'anticorps antinucléaires (ANA) et au syndrome du loup.

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 %).

Effets secondaires possibles

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

Cardiovasculaires : œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque, bouffées de chaleur et arrêt sinusal.

Système nerveux central : agressivité, anxiété, perte de mémoire à court terme et labilité émotionnelle avec légère obnubilation.

Allergiques : laryngospasme, état de mal asthmatique et fièvre accompagnée de douleurs et de mal de gorge.

Dermatologiques : dermatite exfoliatrice

Ophthalmiques : vue brouillée, sensation de brûlure et sensation de grains de sable.

Hématologiques : agranulocytose.

Gastro-intestinaux : infarctus mésentérique et colite ischémique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On possède peu d'informations sur le surdosage à l'aténolol chez l'humain. Des cas de surdosage à l'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 à l'aténolol sont les suivants : léthargie, altération de la pulsion respiratoire, respiration sifflante, pause sinusale et bradycardie. Par ailleurs, les effets courants associés au surdosage à tout bêta-bloquant adrénergique sont l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypotension, le bronchospasme et/ou l'hypoglycémie.

On recommande d'instaurer un traitement symptomatique et de soutien qui permette d'éliminer tout médicament non absorbé par induction de vomissements ou administration de charbon activé. L'aténolol peut être éliminé 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 d'adopter les mesures thérapeutiques suivantes :

BRADYCARDIE : atropine intraveineuse (1 à 2 mg). En l'absence de réponse au blocage 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 intraveineux de 10 mg de glucagon s'est avérée efficace. Cette mesure peut être répétée au besoin ou suivie d'une perfusion intraveineuse 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 i.v. de 2,5 à 10 µg/kg/minute) ou l'isoprotérénol (perfusion i.v. de 10 à 25 µg à un taux n'excédant pas 5 µg/minute), bien que des doses plus élevées puissent être nécessaires.

BLOC CARDIAQUE (2^e ou 3^e degré) : Isoprotérénol ou stimulateur transveineux.

INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE :

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

HYPOTENSION :

Vasopresseurs comme la dopamine ou la norépinéphrine. Surveiller la tension artérielle de manière continue.

BRONCHOSPASME :

Bêta₂-stimulant comme l'isoprotérénol, la terbutaline ou l'aminophylline intraveineuse.

HYPOGLYCÉMIE :

Glucose intraveineux.

Selon la gravité des symptômes, il peut être nécessaire d'hospitaliser le patient aux soins intensifs où l'on dispose d'appareils de soutien cardio-respiratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Hypertension

TEVA-ATENOLOL (aténolol) est habituellement administré en association avec d'autres agents antihypertensifs, notamment un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir INDICATIONS).

La dose de TEVA-ATENOLOL doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque patient.

On recommande de suivre les directives suivantes :

La dose initiale de TEVA-ATENOLOL est de 50 mg administrée à raison de 1 comprimé/jour, seul ou en association avec un diurétique. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si l'on n'obtient pas une réponse satisfaisante, il faut augmenter la dose de TEVA-ATENOLOL à 100 mg 1 fois/jour. Il est peu probable que l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 100 mg donne de meilleurs résultats.

S'il faut abaisser davantage la tension artérielle, ajouter un autre antihypertenseur.

Angine de poitrine

La dose initiale de TEVA-ATENOLOL est de 50 mg administrée à raison de 1 comprimé/jour. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si l'on n'obtient pas l'effet optimal dans la semaine, augmenter la dose de TEVA-ATENOLOL à 100 mg 1 fois/jour ou à 50 mg 2 fois/jour. Chez certains patients, l'obtention de l'effet optimal peut nécessiter l'administration de 200 mg/jour.

Patients âgés ou patients atteints d'insuffisance rénale

Étant donné que l'élimination de l'aténolol se fait surtout par voie rénale, il faut adapter la posologie pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave. **Il pourrait**

également convenir de diminuer la posologie chez les personnes âgées puisque la diminution de la fonction rénale fait partie de la physiologie du vieillissement. En effet, l'excrétion de l'aténolol devrait diminuer avec l'âge avancé. Il se produit une accumulation significative d'aténolol lorsque la clairance de la créatinine chute à moins de 35 mL/min/1,73 m² (le taux normal se situe entre 100 et 150 mL/min/1,73 m²).

Les posologies maximales **orales** suivantes sont recommandées pour les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients dont l'insuffisance résulte d'autres causes :

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Demi-vie d'élimination de l'aténolol (h)	Posologie maximale
15 – 35	16 – 27	50 mg/jour
< 15	> 27	25 mg/jour

Il se peut que chez certains patients atteints d'insuffisance rénale ou âgés recevant un traitement de l'hypertension, une posologie initiale inférieure de TEVA-ATENOLOL soit requise : 25 mg administrée à raison de 1 comprimé/jour. Si cette dose de 25 mg est administrée, il faut suivre l'efficacité de près, et ce, en mesurant la tension artérielle juste avant la prise de la dose suivante (« creux » de la tension artérielle) pour s'assurer de l'effet du traitement pendant 24 heures entières.

Bien qu'une réduction similaire de la posologie pourrait être envisagée pour les personnes âgées et (ou) les patients atteints d'insuffisance rénale recevant des traitements dont l'indication est différente de l'hypertension, nous ne disposons pas de données portant sur ces populations de patients.

Les patients soumis à l'hémodialyse doivent recevoir **25 mg** ou 50 mg d'aténolol après chaque dialyse; cette administration doit se faire sous surveillance médicale à l'hôpital, car il peut s'ensuivre une chute marquée de la tension artérielle.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

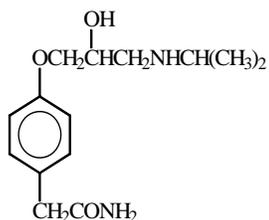
Substance pharmaceutique

Nom propre : Aténolol

Nom chimique : 2-[4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy] phényl]acétamide

Formule moléculaire : $C_{14}H_{22}N_2O_3$

Formule
développée :



Poids moléculaire (base libre) : 266,34

Description : L'aténolol est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Il s'agit d'un composé relativement polaire hydrophile doté d'une hydrosolubilité de 26,5 mg/mL à 37 °C et d'un coefficient de distribution (n-octanol/tampon) de 0,015 à un pH de 7,4 et à 37 °C. L'aténolol est entièrement soluble dans du HCl à 1N (300 mg/mL à 25 °C) et moins soluble dans le chloroforme (3 mg/mL à 25 °C).

Composition : En plus du principe actif, l'aténolol, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : amidon 1500, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Recommandations pour l'entreposage :

Les comprimés TEVA-ATENOLOL doivent être conservés à la température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité, entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Comprimés de 25 mg – Un comprimé blanc, rond, sécable, non pelliculé, portant l'inscription N | N du côté rainuré et « 25 » de l'autre côté, contient 25 mg d'aténolol. Flacons de 100.

Comprimés de 50 mg – Un comprimé blanc portant l'inscription novo au-dessus de 50 d'un côté contient 50 mg d'aténolol. Flacons de 100 et 500. Boîtes de 30 et 100 doses unitaires.

Comprimés de 100 mg – Un comprimé blanc portant l'inscription no|vo d'un côté et « 100 » de l'autre contient 100 mg d'aténolol. Flacons de 100 et 500. Boîtes de 30 et 100 doses unitaires.

PHARMACOLOGIE

Études animales

Des études animales chroniques ont révélé la survenue de vacuolisation des cellules épithéliales des glandes duodénales de Brunner de chiens et de chiennes, avec toutes les doses testées d'aténolol (à partir de 15 mg/kg/jour ou à 7,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), ainsi qu'une incidence accrue de dégénérescence auriculaire du cœur de rats mâles avec 300 mg d'aténolol/kg/jour, mais pas avec 150 mg/kg/jour (150 et 75 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, respectivement).

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

Chez les chats anesthésiés, la perfusion d'aténolol diminue la réponse chronotrope à l'isoprotérénol et la stimulation du nerf sympathique cardiaque droit.

Chez les chiens anesthésiés, l'aténolol à 0,03 mg/kg i.v. déprime de 22 % le rythme cardiaque, de 16 % la force contractile du cœur et de 11 % la tension artérielle diastolique. Des études chez le rat ont montré que l'aténolol était dépourvu de toute activité sympathomimétique intrinsèque.

À raison de concentrations pouvant atteindre 10 mg/mL, l'aténolol n'a eu aucun effet anesthésique sur le nerf sciatique isolé de la grenouille.

L'aténolol (5 à 20 mg/kg i.v.) n'a eu aucun effet sur la tachycardie ventriculaire produite par des concentrations toxiques d'ouabaïoside chez des chiens anesthésiés. L'aténolol (0,2 mg/kg i.v.) a protégé les chiens ayant subi une ligature coronarienne de l'activité arhythmogénique de l'adrénaline le quatrième jour après la ligature (lorsque le rythme cardiaque était essentiellement sinusal).

L'administration de doses orales uniques de 100 mg d'aténolol à des volontaires a diminué de 31 % la tachycardie induite par l'effort 4 heures après l'administration, et de 15 % 24 heures après. La suppression maximale de la réponse de la tension artérielle systolique à l'exercice était de 21 % après 4 heures.

Effets sur l'activité de la rénine plasmatique

Des études menées auprès de patients hypertendus ont démontré que l'effet antihypertenseur de l'aténolol était associé à une baisse de l'activité de la rénine plasmatique.

Effets sur la fonction pulmonaire

Les effets d'une dose unique de 100 mg d'aténolol sur le volume expiratoire maximal (VEMS) et sur la résistance des voies respiratoires (RVR) ont été évalués chez dix patients souffrant d'asthme labile. Les agents cardiosélectifs testés lors de cet essai comparatif, notamment l'aténolol, ont dans l'ensemble exercé un effet moins dépendant de la dose sur la fonction respiratoire que les bêta-bloquants non sélectifs. L'aténolol a produit une baisse moins importante du VEMS par rapport aux agents non sélectifs, et il n'a pas inhibé la réponse bronchodilatatrice à l'isopénaline. La baisse du VEMS était de 8 à 9 %. D'autres études sur des patients asthmatiques ont signalé des baisses similaires du VEMS avec l'aténolol. Les comparaisons dose-effet des agents cardiosélectifs ont fait état d'une baisse des valeurs du VEMS avec les doses élevées, ce qui indique un effet bêta₂-bloquant.

Effets métaboliques

L'aténolol n'a pas intensifié les effets hypoglycémiques de l'insuline chez douze patients diabétiques.

Toxicité subaiguë

Espèces	Souche	Sexe		Dose mg/kg/jour	Voie	Durée (mois)	Effets
		M	F				
Rat	Alderley Pk. Souche I	40	40	0, 5, 50, 200	orale	3	Les groupes ayant reçu des doses élevées ou intermédiaires ont présenté un poids accru du cœur et de la rate. Les mâles ayant reçu une dose élevée (3/10) ont présenté une myocardite focale. (Un mâle témoin a présenté une nécrose myocardique focale.)
Chien	Beagle	16	16	0, 5, 50, 100	orale	3	Les femelles ayant reçu une dose élevée ou intermédiaire ont présenté une augmentation du poids du foie. Le rythme cardiaque moyen et la tension artérielle moyenne ont diminué chez les chiens ayant reçu une dose élevée ou intermédiaire.

Toxicité chronique

Espèces	Souche	Sexe		Dose mg/kg/jour	Voie	Durée (mois)	Effets
		M	F				
Rat	Alderley Pk. Souche I	80	80	0, 75, 150, 300	orale	6	Diminution du rythme cardiaque. Les rats ayant reçu une dose élevée ou intermédiaire ont présenté une diminution de la tension artérielle. Le poids de la rate et du cœur a aussi diminué. La myocardite chronique a été observée dans tous les groupes, y compris les témoins. Des rats ayant reçu trois doses élevées et deux doses intermédiaires ont été sacrifiés, car ils étaient dans un état agonisant.

Chien	Beagle	20	20	0, 50, 100, 200	orale	12	Diminution du rythme cardiaque. Prolongation de l'intervalle PR à l'ECG. Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes duodénales de Brunner : 5/10 de ceux ayant reçu une dose faible, 2/10 de ceux ayant reçu une dose intermédiaire, 7/10 de ceux ayant reçu une dose élevée. Une chienne ayant reçu une dose élevée est morte.
Chien	Beagle	15	15	0, 15, 200	orale	12	Vacuolisation de l'épithélium des glandes de Brunner chez 9/10 des chiens ayant reçu une dose élevée et chez 1/10 des chiens ayant reçu une dose faible.

Études de tératologie et de reproduction

Les malformations liées à l'aténolol n'ont pas été observées lorsque le médicament était administré à raison de doses orales pouvant atteindre 200 mg/kg/jour, aux jours 6 à 15 de la gestation de rates ou à raison de doses pouvant atteindre 25 mg/kg/jour, aux jours 6 à 18 de gestation de lapines.

Des doses de 50 mg/kg/jour étaient toutefois associées à une incidence accrue de résorption chez le rat. Bien que l'on n'ait pas observé d'effet similaire chez le lapin, notons que le médicament n'a pas fait l'objet d'essais à des doses supérieures à 25 mg/kg/jour chez le lapin. L'administration d'aténolol à raison de doses maximales de 200 mg/kg/jour pendant les 11 semaines précédant l'accouplement pour les mâles ou les 2 semaines précédant l'accouplement pour les femelles, n'a pas nui à la fécondité des rats et des rates. La croissance et la survie des petits n'ont pas été affectées par l'exposition des femelles gravides à 200 mg/kg/jour d'aténolol, entre le jour 15 de gestation et le jour 21 *post-partum*.

Pouvoir mutagène

L'aténolol ne s'est pas révélé mutagène lors du test de létalité dominante chez la souris,

du test de mutation cytogénétique *in vivo* chez le hamster chinois et du test de mutation inverse de *Salmonella typhimurium* (Ames test), avec ou sans activation métabolique.

Études de carcinogénicité

L'aténolol a été administré à 3 groupes de 65 mâles et de 65 femelles de souris CR7B1/10J ayant reçu 0, 150 et 300 mg/kg/jour d'aténolol pendant 18 mois puis la diète témoin pendant trois mois supplémentaires. Un quatrième groupe a reçu du 2-acétylaminofluorène (témoin positif) et un cinquième était le groupe témoin négatif. Un ralentissement du gain pondéral a été observé. On n'a observé aucune différence statistiquement significative de la mortalité, du nombre de cas de tumeurs, du nombre de tumeurs par animal ou du nombre total de tumeurs, entre les animaux traités et les témoins négatifs.

Deux études ont été menées chez des rats Alderley Park de souche I. Une étude consistait à administrer des doses de 150 et 300 mg/kg/jour pendant 18 mois puis une diète témoin pendant les six mois suivants, alors que la seconde consistait à administrer des doses de 75, 150 et 300 mg/kg/jour pendant 24 mois. Les résultats des deux études ont montré l'absence de différence significative entre les groupes traités et témoins quant à la mortalité. Aucun risque carcinogène apparent n'a été observé.

BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

1. Amery A, *et al.*, Mechanism of hypotensive effect during beta-adrenergic blockade in hypertensive patients. Hemodynamic and renin response to a new cardioselective agent, TENORMIN or ICI 66,082, *Am Heart J* 91(5):634-642, (May) 1976.
2. Barrett AM, The pharmacology of atenolol, *Postgrad Med J* 53(suppl 3):58-64, 1977.
3. Conway FJ, *et al.*, Human pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on atenolol, a new cardioselective B-adrenoceptor blocking drug, *Brit J Clin Pharmacol* 3:267-272, 1976.
4. Deacon SP and Barnett D, Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycaemia, *Brit Med J* 2:272-273, 1976.
5. Decelmer PBS, *et al.*, Beta blockers and asthma, *Brit Heart J* 40:184-189, 1978.
6. Douglas-Jones AP, Cruickshank JM, Once daily dosing with atenolol in patients with mild or moderate hypertension, *Brit Med J* 1:990-991, 1976.
7. Fitzgerald JD, *et al.*, Studies of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol in man, *Europ J Clin Pharmacol* 13:81-89, 1978.
8. Floras JS, *et al.*, Assessment of the antihypertensive effect of atenolol with 24 hr ambulatory monitoring of blood pressure, *Clinical Science* 57(suppl 5):387s-389s, 1979.
9. Heel RC, *et al.*, Atenolol: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina pectoris and hypertension, *Drugs* 17(6):425-460, 1979.
10. Liedholm H, *et al.*, Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk, *Europ J Clin Pharmacol* 20:229-231, 1981.
11. Lunell NO, *et al.*, Circulatory and metabolic effects of acute beta-blockade in severe preeclampsia, *Acta Obstet Gynecol Scand* 58:443-445, 1979.
12. Melander A, *et al.*, Transplacental passage of atenolol in man, *Europ J Clin Pharmacol* 14:93-94, 1978.
13. Reeves PR, *et al.*, Metabolism of atenolol in man, *Xenobiotica* 8(5):313-320, 1978.

14. Sleight P, *et al.*, Early intravenous atenolol treatment in suspected acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1981;210 (suppl 651):185-192.
15. Ramsdale DR, *et al.*, Ischemic pain relief in patients with acute myocardial infarction by intravenous atenolol. *Am Heart J* 1982; 103(4):459-467.
16. Rossi PR, *et al.*, Reduction of ventricular arrhythmias by early intravenous atenolol in suspected acute myocardial infarction. *Br Med J* 1983;286(6364):506-510.
17. Reynolds B, *et al.*, First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension. *Arch Dis Child* 1984;59:1061-1063.
18. Thorley KT, McAinsh J and Cruickshank JM, Atenolol in the treatment of pregnancy induced hypertension, *Brit J Clin Pharmacol* 12(5):725-730(NOV)1981.
19. Monographie de Tenormin^{MD}, AstraZeneca Canada inc., Contrôle n° 065126. Date de préparation : 11 février 2000.
20. Étude comparative sur la biodisponibilité des comprimés d'aténolol chez des volontaires en bonne santé. Le 16 octobre 1987. Données internes de Teva Canada Limitée.