

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}SEPTA-ATÉNOLOL

Comprimés d'Aténolol, BP

25, 50 et 100 mg

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

Septa Pharmaceuticals Inc.,
7490 Pacific Circle, #1
Mississauga, Ontario
Canada
L5T 2A3

Date de Préparation:
7 Juin 2011

Control #: 147538

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

^{Pr}SEPTA-ATÉNOLOL
Comprimés d'Aténolol, BP

25mg, 50mg et 100 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'aténolol est un bêta-bloquant sélectif des récepteurs bêta₁, n'exerçant pas d'action stabilisatrice de la membrane ni d'effet sympathomimétique intrinsèque (agoniste partiel). Il s'agit d'un mélange racémique dont les propriétés bêta₁ résident dans le S (-) énantiomère. La sélectivité des récepteurs bêta₁ diminue avec l'augmentation de la dose.

Le mécanisme d'action antihypertensive n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant être impliqués, on retrouve:

(a) un antagonisme de compétition sur la tachycardie causée par les catécholamines au niveau des récepteurs β du cœur, diminuant ainsi le débit cardiaque

(b) inhibition de la production de rénine par les reins

(c) inhibition des centres vasomoteurs

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

Chez l'humain, l'aténolol réduit les augmentations de la fréquence cardiaque causées l'isoprotérénol et l'effort dans l'éventail de doses de 50 à 200 mg. À une dose orale de 100 mg, les effets β_1 -bloquants persistent durant au moins 24 heures; l'augmentation de la fréquence cardiaque causée par l'effort est réduite d'environ 32% après 2 heures et d'environ 13% après 24 heures suivant l'administration. Le logarithme de la concentration plasmatique d'aténolol est en corrélation avec le degré de blocage des récepteurs β_1 mais pas avec l'action antihypertensive.

Pharmacocinétique

Environ 40 à 50 % d'une dose d'aténolol administrée par voie orale est absorbée dans le tractus gastro-intestinal, le reste étant éliminé sans changement dans les fèces. Les concentrations plasmatiques atteignent leur niveau maximal 2 à 4 heures après l'administration et sont sujettes à une variabilité de facteur 4. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose pour un éventail de 50 à 400 mg, et 6 à 16% de l'aténolol est lié aux protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques moyennes d'aténolol étaient d'environ 300 et 700 ng/mL suivant l'administration de doses de 50 et 100mg. La demi-vie plasmatique est d'environ 6 à 7 heures. L'aténolol est largement distribué dans les tissus extravasculaires, mais seule une petite quantité se retrouve dans le système nerveux central.

Il n'y a aucun métabolisme hépatique significatif chez l'humain, et plus de 90% de la dose absorbée se retrouve intacte dans la circulation systémique. De petites quantités d'un métabolite hydroxylé et de glucuronide sont produites, mais aucun n'exerce d'activités pharmacologiques importantes. Par conséquent, on ne retrouve aucune 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 dans l'urine et les fèces. L'élimination est complète après 72 heures.

L'aténolol est principalement éliminé par voie rénale, particulièrement par le biais de la filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination normale peut augmenter lors d'insuffisance rénale grave mais on ne dénote aucune accumulation significative chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 35 mL/min. La dose administrée par voie orale doit être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 35 mL/min. (Voir **POSOLOGIE et ADMINISTRATION**).

Suite à l'administration par voie intraveineuse, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes en 5 minutes. Les chutes des concentrations plasmatiques maximales sont rapides (facteur de 5 à 10) lors des 7 premières heures; par la suite, les concentrations plasmatiques déclinent et la demi-vie est similaire 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 est excrété par le lait maternel et traverse la barrière placentaire – le rapport sang maternel à cordon étant presque équivalent.

Biodisponibilité Comparative

Une étude de bio équivalence randomisée, ouverte, à deux séquences, deux traitements, deux périodes, à dose unique de comprimés Septa-Aténolol (aténolol) de 100 mg (Septa Pharmaceuticals Inc.) avec des comprimés de Tenormin® (aténolol) 100 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été effectuée sous des conditions de jeûne chez 27 adultes humains en santé.

<p style="text-align: center;">Aténolol (1 x comprimé aténolol de 100 mg) À partir de données mesurées</p> <p style="text-align: center;">Moyen Géométrique Moyen Arithmétique (CV %)</p>				
Paramètre	Test*	Référence†	% Ratio des Moyens Géométriques	90% Intervalle de Confiance
AUC _{0-t} (ng.h/ml)	6265.83 6495.06 (27.37)	5770.79 5937.46 (23.89)	108.57	97.92 – 120.38
AUC _t (ng.h/ml)	6516.17 6730.78 (26.58)	6083.19 6227.51 (21.57)	107.11	97.86 – 117.24
C _{max} (ng.h/ml)	714.50 750.61 (31.58)	667.67 688.70 (24.85)	107.01	95.94 – 119.36
T _{max} § (h)	2.81 (33.10)	3.26 (24.51)		
T _{1/2} § (h)	5.99 (13.24)	5.94 (13.69)		

* Comprimés Septa-Aténolol 100mg fabriquées par Septa Pharmaceuticals Inc.,

† Comprimés Tenormin® (AstraZeneca Canada Inc.) achetées au Canada.

§ Exprimé comme moyen arithmétique (CV%) seulement

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

Septa-ATÉNOLOL (aténolol) est indiqué chez les patients souffrant d'hypertension légère à modérée. Il est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazidique. Toutefois, il peut être administré seul comme traitement initial chez les patients pour lesquels, selon l'avis d'un médecin, le traitement doit d'abord débiter par un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique. L'aténolol peut être administré en association avec un diurétique et/ou un vasodilatateur pour traiter l'hypertension sévère.

L'association de l'aténolol à un diurétique ou un vasodilatateur périphérique s'est révélée être compatible. L'expérience limitée avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas démontré d'incompatibilité avec l'aténolol.

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

Angine de Poitrine

Septa-ATÉNOLOL (aténolol) est également indiqué pour le traitement à long terme des patients souffrant d'angine de poitrine causée par une cardiopathie ischémique.

CONTRE-INDICATIONS

L'aténolol ne doit pas être administré en présence de:

1. Bradycardie sinusale ou bradycardie d'origine diverse
2. Blocs auriculo-ventriculaires de deuxième et troisième degré
3. Maladie du sinus
4. Insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire
5. Insuffisance cardiaque non maîtrisée
6. Choc cardiogène
7. Hypotension
8. Maladies 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 lors de l'administration de l'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 potentiel de réduire davantage la contractilité du myocarde et de précipiter l'insuffisance cardiaque. L'aténolol agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Toutefois, l'action inotrope positive de la digitaline peut être réduite par l'action inotrope négative de l'aténolol lorsque les deux médicaments sont administrés de façon concurrente. Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction auriculo-ventriculaire s'additionnent. Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant une période de temps donnée peut quelquefois mener à l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, dès le premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, on doit effectuer une digitalisation complète des patients et/ou administrer un diurétique et observer attentivement la réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration d'un diurétique, il faut immédiatement cesser le traitement avec l'aténolol.

(b) Cessation soudaine du traitement avec l'aténolol

Les patients souffrant d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute cessation soudaine du traitement avec l'aténolol. 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 aux bêta-bloquants ont été rapportées. Les deux dernières complications peuvent se

produire avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Ainsi, lorsque la cessation du traitement avec l'aténolol est planifiée chez les patients souffrant d'angine de poitrine, la dose doit être graduellement réduite durant une période d'environ 2 semaines et le patient doit être suivi attentivement et avisé de limiter l'activité physique au minimum. La même fréquence d'administration doit être maintenue. Lors de situations urgentes, l'aténolol doit être discontinué graduellement durant une période plus courte, sous observation attentive. Si l'angine s'aggrave considérablement ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, il est recommandé que le traitement avec l'aténolol soit repris rapidement, et ce de façon temporaire.

(c) Syndrome oculo-muco-cutané

Diverses formes d'éruptions cutanées et de xérosis conjonctival attribuables à l'administration de bêta-bloquants, y compris l'aténolol, ont été observées. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes consistent en une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, des otites et des sérites sclérosantes, est apparu lors de l'utilisation répétée d'un bêtabloquant adrénergique (le practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec l'aténolol ou tout autre agent du même type. Toutefois, les médecins doivent être prévenus de la possibilité de voir apparaître ces réactions et doivent interrompre le traitement le cas échéant.

(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 en raison de la vasoconstriction sans opposition d'une artère coronaire à médiation alpha-bloquante. L'aténolol doit donc être utilisé avec la plus grande prudence chez ces patients.

(e) Bradycardie sinusale

Une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs bêta₁- adrénergiques; lors de tels cas, la posologie doit être réduite.

(f) Thyrotoxicose

Chez les patients souffrant de thyrotoxicose, les effets nuisibles d'une utilisation à long terme de l'aténolol n'ont pas encore été évalués de façon précise. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie chronique ou de ses complications et donnent une fausse impression d'amélioration. Ainsi, une cessation soudaine de l'aténolol peut conduire à une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, incluant une crise thyroïdienne aiguë.

(g) 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 ombilical.

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

Des études chez l'humain ont révélé qu'un passage transplacentaire de l'aténolol se produit chez la femme enceinte, les concentrations sériques du médicament chez le fœtus étant égales à celles

observées chez la mère. Chez un nombre limité de patientes ayant reçu le médicament au cours du dernier trimestre de la grossesse, un faible poids à la naissance, une hypoglycémie néonatale, une bradycardie du fœtus ou du nouveau-né et une insuffisance placentaire ont été observés.

Les nouveau-nés dont la mère prend de l'aténolol lors de l'accouchement ou de l'allaitement risquent l'hypoglycémie et la bradycardie. La prudence s'impose lorsque de l'aténolol est administré durant la grossesse ou l'allaitement (voir PRÉCAUTIONS, Allaitement).

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.

PRÉCAUTIONS

(a) Affections bronchospasmodiques

Il est préférable de ne pas administrer de bêta-bloquants aux patients atteints d'affections bronchospasmodiques. En raison de la sélectivité relative de l'aténolol face aux récepteurs bêta₁, des précautions sont nécessaires chez les patients atteints d'affections bronchospasmodiques qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas les traitements antihypertensifs. Puisque la sélectivité des récepteurs bêta₁ n'est pas absolue, un bêta₂-stimulant doit être administré en concomitance, et la dose la plus faible possible d'aténolol doit être utilisée. Malgré ces précautions, la fonction respiratoire de certains patients peut s'aggraver, et dans ces cas, l'aténolol doit être cessé.

(b) Bloc cardiaque du premier degré

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

(c) Troubles de la circulation artérielle périphérique

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

(d) Anaphylaxie – Épinéphrine et bêta-bloquants

Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients soumis aux bêta-bloquants. Chez ceux-ci, la réaction peut être plus grave, en raison 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 alpha-adrénergique excessive entraînant une hypertension, une bradycardie réflexe et un bloc cardiaque, ainsi qu'une aggravation possible du bronchospasme. Parmi les solutions de rechange au traitement à l'aide de 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

L'aténolol doit être administré avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou aux diabétiques (surtout ceux dont l'état est instable) qui reçoivent de l'insuline ou d'autres agents hypoglycémiques administrés par voie orale. Les bêtabloquants adrénergiques peuvent masquer les signes prémonitoires (ex. : la tachycardie) et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

(f) Insuffisance rénale

L'aténolol doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Lorsque la fonction rénale est affectée, la clairance d'aténolol est étroitement liée au taux de filtration glomérulaire; toutefois, aucune accumulation significative ne se produit jusqu'à ce que la clairance de la créatinine soit inférieure à 35 mL/min/1.73m².

(g) Chirurgie élective ou d'urgence

Il est déconseillé d'interrompre l'administration de bêta-bloquants adrénergiques avant une chirurgie chez la majorité des patients. Toutefois, des précautions doivent être prises lors de l'administration d'aténolol 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 par voie intraveineuse).

Certains patients traités avec des bêta-bloquants adrénergiques ont souffert d'hypotension grave prolongée lors de l'anesthésie. Des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques ont également été rapportées.

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 en doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol ou la norépinéphrine.

(h) Populations ethniques

L'aténolol semble être efficace et bien toléré par la plupart des populations ethniques, même si les réponses peuvent être un peu moins importantes chez les patients de race noire que chez les patients de race blanche.

(i) Allaitement

Chez l'humain, une accumulation significative d'aténolol se produit dans le lait de femmes qui allaitent. Les nouveau-nés dont la mère allaite sont à risque d'hypoglycémie et de bradycardie. Si le traitement d'aténolol est jugé essentiel, il est recommandé de cesser l'allaitement.

(j) Enfants

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation d'aténolol dans le traitement des enfants.

(k) Activités demandant une vigilance accrue

Il est peu probable que la prise d'aténolol entraîne une incapacité quelconque dans la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine. Toutefois, le médicament peut causer des étourdissements ou de la fatigue.

(l) Personnes âgées

Les études cliniques menées sur l'aténolol n'incluaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si les réponses de ce groupe étaient différentes des réponses des sujets plus jeunes. D'autres études cliniques n'ont pas identifié de différences entre les réponses des patients 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 d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque ainsi que de la médication et des maladies concomitantes.

(m) Interactions médicamenteuses

Clonidine:

Les bêta-bloquants peuvent exacerber l'hypertension réactionnelle pouvant mener au 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, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine avant de l'administrer. (Consultez également les renseignements thérapeutiques de la clonidine).

Résérpine ou guanéthidine:

Les patients qui prennent des médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la résérpine ou la guanéthidine, doivent être surveillés attentivement car l'action bêta-bloquante adrénergique de l'aténolol peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. L'aténolol ne doit pas être administré avec d'autres bêta-bloquants.

Antiarythmiques:

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

Bloqueurs des canaux calciques:

L'utilisation concomitante de bêta-bloquants et de bloqueurs des canaux calciques avec des 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 encore un débit cardiaque diminué. Cela peut provoquer une hypotension grave, une bradycardie ou une insuffisance cardiaque. Le traitement concomitant à base de dihydropyridines (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.

Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens:

L'emploi concomitant d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens 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 inhibe la tachycardie réflexe, l'emploi concomitant d'aténolol accroît le potentiel hypotensif des agents anesthésiques. L'anesthésiste doit être informé et le choix de l'anesthésique doit présenter une activité inotrope négative la plus faible possible (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **PRÉCAUTIONS, Chirurgie électorale ou d'urgence**).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus sérieuses signalées sont l'insuffisance cardiaque congestive, le bloc auriculo-ventriculaire et le bronchospasme. Un bronchospasme peut survenir chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou présentant des antécédents de symptômes asthmatiques.

Les réactions indésirables les plus fréquentes qui se sont manifestées lors d'essais cliniques où l'aténolol a été administré par voie orale à 2500 patients sont les suivantes : bradycardie (3 %), étourdissements (3 %), vertige (2 %), fatigue (3 %), diarrhée (2 %) et nausées (3 %).

Les réactions indésirables apparues à une fréquence inférieure à 1%, regroupées par système, sont les suivantes :

Système cardiovasculaire:

Aggravation de l'insuffisance cardiaque (voir **MISES EN GARDE**)

Bloc cardiaque

Palpitations

Allongement de l'intervalle P-R

Douleurs thoraciques

Sensation de tête légère

Hypotension posturale 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

Système respiratoire:

Dyspnée, respiration sifflante

Toux

Bronchospasme

Système nerveux central :

Faiblesse

Ataxie

Épuisement

Léthargie

Nervosité

Dépression
 Somnolence
 Rêves d'apparence réelle
 Insomnie
 Paresthésie
 Céphalées
 Acouphène
 Changements d'humeur
 Troubles visuels
 Psychoses et hallucinations

Appareil digestif:

Constipation
 Anorexie
 Malaises abdominaux, troubles digestifs.

Divers:

Éruptions cutanées
 Démangeaison et/ou sécheresse des yeux
 Réactions cutanées psoriasiformes
 Exacerbation du psoriasis
 Diminution de la tolérance à l'effort
 Alopécie
 Épistaxis
 Bouffées de chaleur
 Impuissance, baisse de la libido
 Sudation
 Douleurs musculaires diffuses
 Thrombocytopénie et purpura.

EXPÉRIENCE APRÈS LA MISE EN MARCHÉ

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

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

Réactions indésirables possibles: Les réactions indésirables suivantes se sont manifestées avec d'autres bêta-bloquants, mais n'ont pas été observées 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: Dermate 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

Peu d'informations sont disponibles à propos du surdosage d'aténolol chez l'humain. Des cas de surdosage d'aténolol ont été signalés chez des patients ayant survécu à des doses pouvant aller jusqu'à 5 g. Un décès a été signalé dans le cas d'un homme qui aurait pris une dose pouvant atteindre 10 g.

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

Le traitement doit être symptomatique et de soutien, et axé vers l'élimination de toute dose d'aténolol non absorbée par induction de vomissements ou 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.

D'autres modalités de traitement peuvent être utilisées sur avis du médecin et peuvent inclure:

Bradycardie: Atropine par voie 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 par voie intraveineuse de 10 mg de glucagon s'est avérée efficace. Cette mesure peut être répétée au besoin ou suivie d'une perfusion par voie intraveineuse de glucagon 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$ ou isoprotérénol 10 à 25 μg donné sous perfusion à un taux n'excédant pas 5 $\mu\text{g}/\text{minute}$, bien que des doses plus élevées puissent être nécessaires.

Bloc cardiaque (deuxième ou troisième 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 et/ou l'aminophylline par voie intraveineuse.

Hypoglycémie: Glucose par voie intraveineuse.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour le traitement d'un surdosage potentiel, contactez votre Centre Antipoison régional.

Hypertension:

L'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 d'aténolol doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque patient.

Les directives suivantes sont recommandées:

La dose initiale d'aténolol est de 50 mg (1 comprimé) par jour, seul ou en association avec un diurétique. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement à l'intérieur d'une ou deux semaines. Si la réponse ne s'avère pas satisfaisante, la dose doit être augmentée à 100 mg une fois par jour. Il est peu probable que l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 100 mg donne de meilleurs résultats.

Si la tension artérielle doit être abaissée davantage, ajouter un autre antihypertenseur.

Angine de Poitrine:

La dose initiale d'aténolol est de 50 mg (1 comprimé) par jour. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement à l'intérieur d'une ou deux semaines. Si la réponse ne s'avère pas satisfaisante, la dose doit être augmentée à 1 comprimé de 100 mg par jour ou 1 comprimé de 50 mg deux fois par jour. Chez certains patients, l'obtention de l'effet optimal peut nécessiter l'administration de 200 mg par jour.

Patients Âgés ou Patients souffrant d'Insuffisance Rénale:

Puisque l'aténolol est éliminé principalement par voie rénale, la posologie doit être ajustée pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Une réduction de la posologie peut également être appropriée pour les patients âgés, puisque la baisse de la fonction rénale est une conséquence physique du vieillissement. L'élimination de l'aténolol diminue avec l'âge. Une accumulation significative d'aténolol se produit lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 35 mL/min/1.73 m² (la portée normale est de 100-150 mL/min/ 1.73 m²).

Chez les patients âgés, les patients souffrant d'insuffisance rénale, et les patients souffrant d'insuffisance rénale due à d'autres causes, les doses maximales suivantes sont recommandées :

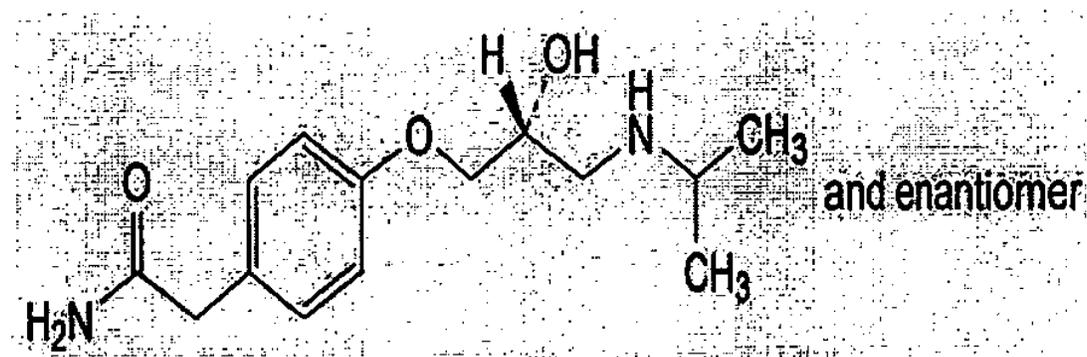
Créatinine Clearance (mL/min/1.73 m ²)	Atenolol Elimination Half-Life (hr)	Maximum Dosage
15-35	16-27	50 mg daily
<15	>27	25 mg daily

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

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune: Aténolol
 Nom chimique: 4-[2-hydroxy-3-[(1- méthyl-éthyle) amino] propoxy] benzèneacétamide
 Formule moléculaire: C₁₄H₂₂N₂O₃



Masse moléculaire: 266.34

Description

L'aténolol est une poudre cristalline blanche ou presque blanche. Il s'agit d'un composé hydrophile relativement polaire, soluble dans l'eau à raison de 26,5 mg/mL à 37 °C dont le coefficient de partage (octanol/eau) est de 0,23. Le produit est facilement 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). Le point de fusion de l'aténolol se situe entre 152,0 et 155,0 °C.

Composition:

En plus du composant actif aténolol, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : amidon de maïs, carbonate de magnésium lourd, gélatine, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, glycérol et dioxyde de titane.

Recommandations pour la conservation

Les comprimés Septa-Aténolol doivent être conservés à une température entre 15° et 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Les comprimés d'Aténolol 25 mg sont sécables, blanc à blanc cassé, biconvexes, recouverts d'une pellicule, gravés "25" sur un côté et rainurés de l'autre.

Les comprimés d'Aténolol 50 mg sont sécables, blanc à blanc cassé, biconvexes, recouverts d'une pellicule, gravés "50" sur un côté et rainurés de l'autre.

Les comprimés d'Aténolol 100.0 mg sont sécables, blanc à blanc cassé, biconvexes, recouverts d'une pellicule, gravés "100" sur un côté et rainurés de l'autre.

Emballage:

25mg, 50 mg et 100mg: Bouteilles HPDE de 30, 100, et 500 comprimés, PVC/Aluminium Dose Unitaire Plaquettes de 10 comprimés (Boîtes de 30 comprimés)

PHARMACOLOGIE**Expérimentation Animale**

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 pour l'humain) et un accroissement du nombre des dégénérescences auriculaires du cœur chez le rat mâle à des doses de 300 mg d'aténolol/kg/jour mais pas à des doses de 150 mg d'aténolol/kg/jour (respectivement 150 et 75 fois la dose maximale recommandée pour l'humain).

Effets sur le système cardiovasculaire:

Chez des chats anesthésiés, l'aténolol administré par perfusion diminue la réponse chronotrope à l'isoprotérénol et s'oppose à la stimulation du nerf cardiaque droit du sympathique.

Chez des chiens anesthésiés, l'aténolol 0.03mg/kg administré par voie intraveineuse diminue la fréquence cardiaque de 22%, la force contractile du cœur de 16% et la tension artérielle diastolique de 11%.

Des études effectuées chez des rats ont démontré que l'aténolol n'a aucun effet sympathomimétique intrinsèque.

L'aténolol en concentrations allant jusqu'à 10mg/mL n'a aucun effet anesthésique local sur le nerf sciatique isolé de la grenouille.

L'aténolol (5-20mg/kg par voie intraveineuse) est demeuré sans effet sur la tachycardie ventriculaire provoquée par des concentrations toxiques d'ouabaine chez les chiens anesthésiés. L'aténolol (0.2mg/kg par voie intraveineuse) a protégé des chiens ayant subi une ligature des artères coronaires de l'effet arythmogène de l'adrénaline au quatrième jour après la ligature (moment où le rythme cardiaque était surtout sinusal)

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

Effets sur l'activité 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 rénine plasmatique.

Effets sur la fonction respiratoire:

Les effets d'une dose unique de 100 mg d'aténolol sur le volume expiratoire maximum/seconde (VEMS) et sur la résistance à l'écoulement gazeux dans les voies aériennes (RVA) ont été évalués chez dix patients souffrant d'asthme labile. 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 comparativement aux bêta-bloquants non sélectifs. L'aténolol a entraîné une diminution moindre du VEMS que les agents non sélectifs et n'a pas inhibé l'effet bronchodilatateur consécutif à l'isoprénaline. La diminution du VEMS a été de 8 à 9 %. D'autres études effectuées chez des asthmatiques ont révélé des diminutions similaires avec l'emploi de l'aténolol. Les comparaisons dose-effet des agents cardiosélectifs ont démontré une chute des valeurs du VEMS à des doses plus fortes, indiquant un certain effet de blocage des récepteurs bêta₂.

Effets sur le métabolisme:

Septa -Aténolol n'a pas potentialisé l'effet hypoglycémique de l'insuline chez 12 patients souffrant de diabète.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe	Concentration	Voie	LD ₅₀ (mg/kg)
Souris	M/F	20%(1)	Orale	>2000
Souris	M/F	0.8-1.2%(2)	intraveineuse	100
Rat	M/F	30%(1)	Orale	>3000

Rat	Mâle	21.3%(3)	Orale	4960
Rat	Femelle	21.3%(3)	Orale	6600
Rat	M/F	1.0-4.0% (2)	intraveineuse	50-60
Rat	Mâle	0.5% (2)	intraveineuse	129(±25)
Rat	Femelle	0.5% (2)	intraveineuse	114(±30)
Singe Rhésus	M/F	Variable(1)	Orale	>6000

(1) Suspension

(2) Solution

(3) Comprimé Dosé

Les signes d'intoxication chez les rats étaient: dépression, ataxie, gêne respiratoire, cyanose, tremblements et convulsions. Les effets sont apparus moins de 5 minutes après l'administration de la dose par voie intraveineuse et les rats survivants semblaient revenus à la normale après 2 heures. Les effets suivant l'administration orale sont apparus en moins d'une heure et certains des effets ont subsisté pendant 48 heures; les rats survivants semblaient revenus à la normale en moins de 72 heures.

À la suite d'une administration par voie intraveineuse, toutes les souris ont immédiatement souffert de convulsions et, chez les animaux qui n'ont pas survécu, la mort est survenue en moins de 5 minutes.

Les signes d'intoxication chez les singes suivant l'administration orale étaient les vomissements, la léthargie, une mydriase légère, une ptose occasionnelle, de la salivation et une baisse de la respiration; les singes survivants semblaient revenus à la normale en moins de 24 heures.

Toxicité Subaiguë

Espèces	Souche	Sexe M	Sexe F	Dose Mg/kg/jour	Voie	Durée (mo)	Effet
Rat	Alderly PK Souche 1	40	40	0, 5, 50, 200	Orale	3	Augmentation du poids du cœur et de la rate chez les groupes qui ont reçu des doses élevées et moyennes. Myocardite focale chez les mâles (3/10) ayant reçu des doses élevées. (Un mâle témoin a présenté une nécrose myocardique focale.)
Chien	Beagle	16	16	0, 5, 50, 100	Orale	3	Augmentation du poids du foie chez les femelles qui ont reçu des doses élevées et moyennes. Baisse de la fréquence cardiaque moyenne et de

							la tension artérielle chez les animaux ayant reçu des doses élevées et moyennes.
--	--	--	--	--	--	--	--

Toxicité Chronique

Espèces	Souche	Sexe M	Sexe F	Dose Mg/kg/jour	Voie	Durée (mo)	Effet
Rat	Alderly PK Souche 1	80	80	0, 75, 150, 300	Oral	6	Ralentissement de la fréquence cardiaque. Baisse de la tension artérielle chez les animaux ayant reçu des doses élevées et moyennes. Augmentation du poids de la rate et du cœur. Myocardite chronique chez tous les groupes, y compris les témoins. Trois animaux ayant reçu des doses élevées et deux autres, des doses moyennes, ont été tués lorsqu'ils étaient mourants.
Chien	Beagle	20	20	0, 50, 100, 200	Oral	12	Ralentissement de la fréquence cardiaque. Allongement de l'intervalle P-R sur 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 des doses élevées. Mort d'une femelle ayant reçu des doses élevées.
Chien	Beagle	15	15	0, 15, 200	Oral	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.

Études sur la tératologie et la reproduction

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 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 gestation au 21^e jour après la parturition.

Potentiel mutagène

Le test de la dose létale chez les souris de la lignée dominante, l'examen cytogénétique in vivo chez le hamster chinois et le test de mutation inverse (test d'Ames) avec *Salmonella typhimurium*, exécuté avec et sans activation métabolique, ont indiqué que l'aténolol ne possède pas de potentiel mutagène.

Études du potentiel cancérigène

L'aténolol a été administré à trois groupes de 65 souris mâles et de 65 souris femelles (CR7B1/10J). Le premier groupe n'a reçu aucune dose et on a ajouté à la nourriture des deux autres groupes des doses d'aténolol de 150 et de 300 mg/kg/jour pendant une période de 18 mois, suivi d'un temps d'observation de trois mois avec diète contrôlée. 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 observé aucune différence statistiquement significative dans la mortalité, le nombre d'animaux porteurs de tumeurs, le nombre de tumeurs par animal, le 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 I. Dans la première étude, on a utilisé des doses de 150 et de 300 mg/kg/jour pendant une période de 18 mois, suivis d'un temps d'observation de 6 mois avec diète contrôlée. 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 statistiquement significative entre le taux de mortalité des groupes traités et celui des groupes témoins. On n'a observé aucun potentiel cancérigène.

BIBLIOGRAPHIE:

Amery A, et al.

Mechanism of hypotensive effect during beta-adrenergic blockade in hypertensive patients. Hemodynamic and renin response to a new cardioselective agent; TENORMIN or ICI 66,082. *Am Heart J* 1976;91(5):634-42.

Barrett AM.

The pharmacology of aténolol. *Postgrad Med J* 1977;53(Suppl 3):58-64

Conway FJ, et al.

Human pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on aténolol (ICI 66,082), a new cardioselective beta-adrenoceptor blocking drug. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3(2):267-72.

Deacon SP and Barnett D.

Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycaemia. *Br Med J* 1976;2:272-3.

Decelmer PBS, et al.
Beta blockers and asthma. *Br Heart J* 1978;40:184-9.

Douglas-Jones AP
Cruickshank JM, Once daily dosing with atenolol in patients with mild or moderate hypertension. *Br Med J* 1976;1:990-1.

Fitzgerald JD, et al.
Studies of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;13:81-9.

Floras JS, et al.
Assessment of the antihypertensive effect of atenolol with 24 hr ambulatory monitoring of blood pressure. *Clinical Science* 1979; 57 (Suppl 5):387s-9s.

Heel RC, et al.
Atenolol: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina pectoris and hypertension. *Drugs* 1979; 17(6):425-60.

Liedholm H, et al.
Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:229-31.

Lunell NO, et al.
Circulatory and metabolic effects of acute beta 1-blockade in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58(5):443-5.

Melander A, et al.
Transplacental passage of atenolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14(2):93-4.

Reeves PR, et al.
Metabolism of atenolol in man. *Xenobiotica* 1978;8(5):313-20.

Sleight P, et al.
Early intravenous atenolol treatment in suspected acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1981;210(Suppl 651):185-92.

Ramsdale DR, et al.
Ischemic pain relief in patients with acute myocardial infarction by intravenous atenolol. *Am Heart J* 1982;103(4):459-67.

Rossi PR, et al.

Reduction of ventricular arrhythmias by early intravenous atenolol in suspected acute myocardial infarction. *Br Med J* 1983;286(6364):506-10.

Reynolds B, et al.

First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension.

Arch Dis Child 1984;59:1061-3.

Thorley KT, McAinsh J and Cruickshank JM.

Atenolol in the treatment of pregnancy induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12(5):725-30.

Product Monograph: Tenormin® (atenolol) (Control #121387), AstraZeneca Canada Inc., Mississauga, Ontario, Date of Revision: June 13, 2008