

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE

(comprimés d'aténolol/chlorthalidone, USP)

50 mg/25 mg et 100 mg/25 mg

Antihypertenseur

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

Date de rédaction :
Le 16 février 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 198605

Monographie de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE

PrTEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE
(comprimés d'aténolol/chlorthalidone, USP)
50 mg/25 mg et 100 mg/25 mg
Antihypertenseur

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE (aténolol/chlorthalidone) associe l'action antihypertensive de deux agents, un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques (aténolol) et un diurétique (chlorthalidone).

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

Le mode d'action de l'effet antihypertensif de l'aténolol n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant intervenir dans ce processus, on note :

- 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 bêtabloquants persistent pendant au moins 24 heures; l'augmentation de la fréquence cardiaque due à l'effort est atténuée d'environ 32 % au bout de 2 heures, et de 13 % au bout de 24 heures. Le logarithme de la concentration plasmatique d'aténolol est corrélé avec le degré de blocage des récepteurs bêta₁ mais pas avec l'effet antihypertensif.

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

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

Pharmacocinétique

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Cette association fixe n'est pas indiquée pour amorcer le traitement de l'hypertension, car il faut d'abord l'adapter à chaque patient. Il vaut toujours mieux ajuster séparément la posologie de chaque antihypertenseur, mais lorsque l'association fixe représente le meilleur médicament et la meilleure dose pour le patient, il est plus commode de la prescrire.. Si la dose doit être ajustée durant le traitement d'entretien, il est alors préférable d'administrer chaque principe actif séparément. Le traitement de l'hypertension n'est pas statique; il doit être réévalué dans chaque cas.

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE (aténolol/chlorthalidone) est indiqué pour le traitement d'entretien de l'hypertension chez les patients pour qui l'association médicamenteuse aténolol et chlorthalidone est jugée appropriée dans les doses et les proportions que l'on trouve dans ce médicament.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE (aténolol/chlorthalidone) ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- bradycardie sinusale ou bradycardie d'origine diverse;
- bloc A-V du deuxième ou du troisième degré;
- maladie du sinus;
- insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire;
- insuffisance cardiaque non maîtrisée;
- choc cardiogène;
- hypotension;
- affections artérielles périphériques graves;
- anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde;
- phéochromocytome en l'absence de blocage des récepteurs alpha;
- acidose métabolique;
- anurie;
- hypersensibilité à l'aténolol, à la chlorthalidone ou aux médicaments dérivés des sulfamides;
- grossesse ou allaitement (voir **MISES EN GARDE, Grossesse, Allaitement**).

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre TEVA-ATENOLOL/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 le patient 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, aux premiers signes ou symptômes 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 sélectivement 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 A-V s'additionnent. Si l'insuffisance cardiaque se poursuit, malgré une digitalisation appropriée, il faut immédiatement cesser le traitement par TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE et continuer l'administration du diurétique (voir ci-dessous).

Cessation brusque du traitement par TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE

Les patients atteints d'une angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute cessation brusque du traitement par TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE. 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 aux bêtabloquants. Les deux dernières complications peuvent se produire avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on décide de mettre fin au traitement par TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE chez des hypertendus atteints d'angine de poitrine, il faut cesser l'administration du médicament et le remplacer immédiatement par l'aténolol et un diurétique administrés séparément, de façon que l'on puisse graduellement réduire, pendant environ deux semaines, la dose d'aténolol, tout en maintenant la dose du diurétique. On gardera la même fréquence d'administration pour les deux médicaments. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

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

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

Syndrome oculo-muco-cutané

On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérosis conjonctival attribuables aux bêtabloquants, y compris l'aténolol. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes comprennent conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sérites sclérosantes, est apparu lors de l'administration répétée d'un bêtabloquant adrénergique (le practolol). Ce syndrome n'a été constaté ni avec l'aténolol ni avec d'autres agents du même type. Cependant, les médecins doivent être prévenus de la possibilité que ces réactions se manifestent et, en pareil cas, d'interrompre le traitement par TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE.

Angor de Prinzmetal

L'aténolol peut augmenter le nombre et la durée des crises d'angor chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal dû à la vasoconstriction sans opposition d'une artère coronaire à médiation alphabloquante. Chez ces patients, TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE 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

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 à l'aténolol soit suivi d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë. Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les concentrations d'iode lié aux protéines sans signe d'atteinte thyroïdienne.

Insuffisance rénale

Il faut prescrire TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE avec prudence, car la chlorthalidone peut déclencher ou aggraver l'azotémie. Des effets cumulatifs peuvent apparaître, car les deux composants de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE sont éliminés par le rein. Si une atteinte rénale évolutive se manifeste, on devra cesser l'administration de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE.

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.

Insuffisance hépatique

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

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.

Lupus érythémateux disséminé

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

Grossesse

La prise de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE 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'ayant été menée sur l'administration d'aténolol au cours du premier trimestre de la grossesse, la possibilité de lésions fœtales demeure. Par ailleurs, l'administration d'aténolol à partir du deuxième trimestre de la grossesse a été associée à la naissance de nourrissons de petite taille compte tenu de 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 embryo-fœtales chez la rate à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour, soit 25 fois ou plus la dose maximale recommandée chez l'humain.

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

Allaitement

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. L'aténolol s'accumule significativement dans le lait de femmes qui allaitent. Les nouveau-nés dont la mère prend de l'aténolol lors de l'accouchement ou de l'allaitement risquent l'hypoglycémie et la bradycardie.

PRÉCAUTIONS

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, des précautions sont nécessaires chez les patients qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas d'autres médicaments 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. En pareil cas, on doit mettre fin au traitement par TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE.

Bloc cardiaque du premier degré

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

Troubles de la circulation artérielle périphérique

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE est susceptible d'aggraver les troubles de la circulation artérielle périphérique moins graves (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Anaphylaxie—Épinéphrine et bêtabloquants

On peut avoir plus de difficulté à traiter une réaction de type allergique chez les patients soumis aux bêtabloquants. Chez ceux-ci en effet, la réaction peut être plus grave par suite des effets pharmacologiques de bêtabloquants 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'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.

Diabète et patients sujets à l'hypoglycémie

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

Chirurgie élective ou d'urgence

Il est déconseillé d'interrompre l'administration de bêtabloquants adrénergiques avant une chirurgie chez la majorité des patients. Toutefois, il est recommandé de prendre des précautions spéciales pour l'administration de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE 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 patients traités avec des bêtabloquants adrénergiques ont présenté, sous anesthésie, une hypotension grave prolongée. On a aussi rapporté des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques.

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

Déséquilibre hydro-électrolytique

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

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

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

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

Sujets relevant d'une sympathectomie

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

Hyperuricémie

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

Populations ethniques

Bien que son effet soit généralement plus faible chez les patients de race noire que chez ceux de race blanche, l'aténolol semble être efficace et bien toléré par la plupart des groupes ethniques.

Emploi chez les enfants

On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité de l'aténolol chez l'enfant. Par conséquent, l'emploi de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE n'est pas recommandé dans ce segment de la population.

Activités demandant une vigilance accrue

Il est peu probable que la prise de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE 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.

Emploi chez les personnes âgées

Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études sur l'association aténolol-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. 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.

Interactions médicament-médicament

Alcool, barbituriques ou narcotiques : En présence de diurétiques thiazidiques, une hypotension orthostatique peut se produire et être potentialisée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques.

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 de TENORMIN accroît le potentiel hypotensif des agents anesthésiques. Il importe donc de choisir l'anesthésique présentant la plus faible activité inotrope négative possible (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chirurgie élective ou d'urgence**).

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : L'emploi concomitant d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens peut affaiblir les effets antihypertensifs des bêtabloquants.

Bloqueurs des canaux calciques : 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. Cela peut provoquer une hypotension grave, une bradycardie ou une insuffisance cardiaque. Le traitement concomitant à base de dihydropyridines (par 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 réactions indésirables sérieuses, particulièrement chez les patients présentant une myocardiopathie grave, une insuffisance cardiaque congestive ou un récent infarctus du myocarde.

Clonidine : Les bêtabloquants 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 bêtabloquant plusieurs jours avant celle de la clonidine. Dans le cas où l'on désire remplacer la clonidine par un bêtabloquant, avant d'administrer ce dernier, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine (consulter également les renseignements thérapeutiques recommandés pour la clonidine).

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

Glucosides digitaliques : Les glucosides digitaliques peuvent potentialiser la bradycardie du blocage des récepteurs bêta.

Lithium : Généralement, le lithium ne doit pas être administré conjointement avec des diurétiques, car ces derniers réduisent sa clairance rénale et augmentent le risque d'intoxication par le lithium. On consultera les renseignements thérapeutiques sur les produits à base de lithium avant de prescrire ce type de préparation avec TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE.

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

Résérpine ou guanéthidine : Il faut suivre de très près les patients qui prennent des médicaments réduisant le taux de catécholamines, comme la résérpine ou la guanéthidine, car l'action bêtabloquante adrénergique de l'aténolol s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. TEVA-

ATENOLOL/CHLORTHALIDONE ne doit pas être administré en association avec d'autres bêtabloquants.

Tubocurarine : Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réaction à la tubocurarine.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables signalées avec chaque composant sont les suivantes :

ATÉNOLOL

Les effets indésirables les plus graves sont l'insuffisance cardiaque congestive, un bloc A-V et un 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 signalées lors d'essais cliniques où l'aténolol a été administré à 2500 patients ont été les suivantes : bradycardie (3 %), étourdissements (3 %), vertiges (2 %), fatigue (3 %), diarrhée (2 %) et nausées (3 %).

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

Appareil cardiovasculaire :

- détérioration de l'insuffisance cardiaque (voir **MISES EN GARDE**)
- bloc cardiaque
- palpitations
- allongement de l'intervalle P-R
- douleurs thoraciques
- sensation de tête légère
- hypotension orthostatique qui peut être associée à une syncope
- phénomène de Raynaud
- claudication intermittente, ou aggravation de la claudication intermittente pré-existante
- douleurs aux jambes et froideur des extrémités
- œdème

Système nerveux central :

- faiblesse
- ataxie

- épuisement
- léthargie
- nervosité
- dépression
- somnolence
- rêves morbides
- insomnie
- paresthésie
- céphalée
- acouphène
- changements de l'humeur
- troubles visuels
- psychoses et hallucinations

Tractus gastro-intestinal :

- malaises abdominaux
- indigestion
- constipation
- anorexie

Système respiratoire :

- dyspnée
- respiration sifflante
- toux
bronchospasme

Autres :

- éruptions cutanées
- sécheresse ou démangeaisons des yeux, ou les deux à la fois
- 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

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Après la mise en marché de l'aténolol, on a souvent rapporté les effets suivants: froideur des extrémités, troubles gastro-intestinaux et fatigue. Les effets suivants ont été signalés avec le temps en rapport avec l'utilisation du produit: augmentation des enzymes hépatocytaires et/ou

bilirubine, céphalées, confusion, cauchemars, impuissance, maladie de La Peyronie, éruptions psoriasiformes ou exacerbation du psoriasis, purpura, alopecie réversible et thrombocytopénie. Exceptionnellement, des cas de toxicité hépatique, dont la cholestase intrahépatique, ont été observés. L'utilisation de l'aténolol, comme d'autres bêtabloquants, 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 sont apparues avec d'autres bêtabloquants, mais n'ont pas été observées avec l'aténolol:

Appareil cardiovasculaire : œdème pulmonaire, agrandissement du cœur, bouffées de chaleur et arrêt sinusal.

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

Réactions allergiques : laryngospasme, crises d'asthme et fièvre accompagnée de douleurs et de mal de gorge.

Réactions dermatologiques : dermatite exfoliatrice.

Réaction ophtalmologiques : vue brouillée, sensation de brûlure et sensation de grains de sable.

Réactions hématologiques : agranulocytose.

Tractus gastro-intestinal : infarctus mésentérique et colite ischémique.

CHLORTHALIDONE

On a signalé les réactions indésirables suivantes:

Tractus gastro-intestinal :

- anorexie
- irritation gastrique
- nausées
- vomissements
- crampes
- diarrhée
- constipation
- ictère (ictère hépatocanaliculaire)
- pancréatite

Système nerveux central :

- étourdissements
- vertige
- paresthésie
- céphalée
- xanthopsie

Réactions hématologiques :

- leucopénie
- agranulocytose
- thrombocytopénie
- anémie aplasique

Réactions dermatologiques/hypersensibilité :

- purpura
- photosensibilité
- éruptions cutanées
- urticaire
- angéite nécrosante (vascularite) (vascularite cutanée)
- syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse)

Appareil cardiovasculaire :

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

Autres :

- hyperglycémie
- glycosurie
- hyperuricémie
- hyponatrémie
- spasmes musculaires
- faiblesse
- agitation
- impuissance
- hypokaliémie

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

Il n'existe aucune information précise sur le surdosage par l'association aténolol/chlorthalidone 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 de l'aténolol sont les suivants: léthargie, altération de la pulsion respiratoire, respiration sifflante, arrêt sinusal et bradycardie. Par ailleurs, les effets courants associés au surdosage de tout bêta-bloquant adrénergique sont l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypotension, le bronchospasme et/ou l'hypoglycémie.

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

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

BRADYCARDIE : atropine par voie intraveineuse (1 à 2 mg). En l'absence de réponse au bloc vagal, administrer de l'isoprotérénol avec prudence. Dans les cas réfractaires, il peut être indiqué d'avoir recours à un stimulateur cardiaque transveineux. On a signalé que l'administration d'un bolus i.v. de 10 mg de glucagon s'est avérée efficace. Cette mesure peut être répétée au besoin ou suivie d'une perfusion i.v. 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 µg/kg/min) ou l'isoprotérénol (perfusion intraveineuse de 10 à 25 µg à un taux n'excédant pas 5 µg/min), bien que des doses plus élevées puissent être nécessaires.

BLOC CARDIAQUE (du 2^e ou du 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 et/ou l'aminophylline i.v.

HYPOGLYCÉMIE : glucose par voie i.v.

DÉSÉQUILIBRE ÉLECTROLYTIQUE : Surveiller les concentrations des électrolytes sériques et la fonction rénale. Instituer des mesures pour maintenir l'hydratation et la teneur en 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'un surdosage à la chlorthalidone peuvent comprendre des nausées, une faiblesse, des étourdissements et une perturbation de l'équilibre électrolytique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Une fois que la posologie individuelle de chaque agent a été déterminée, on peut administrer TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE plutôt que chacun des agents séparément, à condition que cette combinaison fixe corresponde aux doses et à la fréquence posologique qui ont été déterminées pour le traitement d'entretien.

Un comprimé de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE (aténolol/chlorthalidone) une fois par jour permet d'administrer jusqu'à 100 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone.

Si la tension artérielle n'est pas suffisamment basse, on peut considérer l'ajout d'un autre agent antihypertenseur.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la posologie de chaque agent doit être établie séparément et ajustée en fonction des besoins individuels. En présence de néphropathie, on trouvera dans les renseignements thérapeutiques de l'aténolol et de la chlorthalidone, les recommandations au sujet des ajustements posologiques de ces deux agents.

Si un ajustement posologique est nécessaire durant le traitement d'entretien, il est conseillé de régler séparément la dose de chaque agent.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

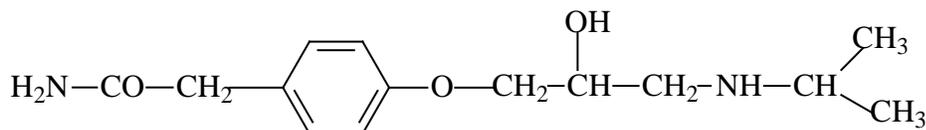
ATÉNOLOL

Dénomination commune : **aténolol**

Dénomination systématique : 2-[4-[(2R,S)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]-phényl]acétamide

Formule et masse moléculaires : $C_{14}H_{22}N_2O_3$ 266,34 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou presque blanche à peine soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans le dichlorométhane et pratiquement insoluble dans l'éther. Point de fusion : 152 °C — 156,5 °C.

CHLORTHALIDONE

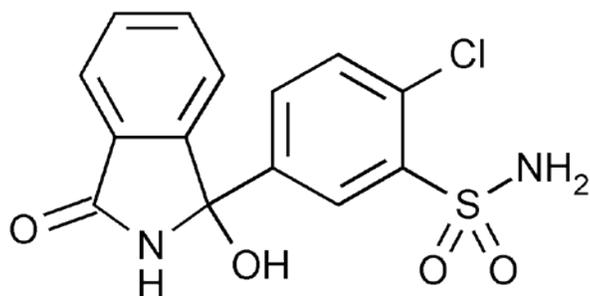
Dénomination commune : **chlorthalidone**

Dénomination systématique : Benzenesulfonamide, 2-chloro-5-(2,3-dihydro-1-hydroxy-3-oxo-1*H*-isoindol-1-yl)

2-Chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolinyl)benzenesulfonamide

Formule et masse moléculaires : $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ 338,77 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol à 96 %, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. Soluble dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins. Point de fusion: ≈ 220 °C (décomposition).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE (aténolol/chlorthalidone) à 50/25 mg

En plus des principes actifs, l'aténolol (50 mg) et le chlorthalidone (25 mg), chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, polyvidone et stéarate de magnésium.

Les comprimés **TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE à 50/25 mg** sont blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes et rainurés, et portent l'inscription gravée N sur un côté et 50 au-dessus de 25 sur l'autre.

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE (aténolol/chlorthalidone) à 50/25 mg est conditionné en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 doses unitaires.

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE (aténolol/chlorthalidone) à 100/25 mg

En plus des principes actifs, l'aténolol (100 mg) et le chlorthalidone (25 mg), chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, polyvidone et stéarate de magnésium.

Les comprimés **TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE à 100/25 mg** sont blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes et rainurés, et portent l'inscription gravée N sur un côté et 100 au-dessus de 25 sur l'autre.

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE (aténolol/chlorthalidone) à 100/25 mg est conditionné en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 doses unitaires.

PHARMACOLOGIE

ATÉNOLOL/CHLORTHALIDONE en association

Chez le rat, l'administration d'aténolol en association avec la chlorthalidone ne perturbe pas l'action diurétique de la chlorthalidone ou l'activité bêtabloquante de l'aténolol.

ATÉNOLOL

Études chez l'animal

Une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner a été constatée chez les chiens et les chiennes ayant reçu n'importe laquelle des doses administrées lors d'étude à long terme (la dose initiale d'aténolol étant de 15 mg/kg/j ou 7,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation de l'incidence de dégénérescence des oreillettes du cœur a été observée chez les mâles ayant reçu 300 mg/kg/j, mais non chez ceux ayant reçu 150 mg/kg/j (respectivement 150 et 75 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

La perfusion d'aténolol réduit l'effet chronotrope de l'isoprotérénol et la stimulation sympathique du cœur droit chez le chat anesthésié.

L'administration de 0,03 mg/kg d'aténolol par voie i.v. chez le chien anesthésié diminue la fréquence cardiaque de 22 %, réduit la contractilité de 16 % et abaisse la tension artérielle diastolique de 11 %.

Des études menées chez le rat indiquent que l'aténolol est dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque.

Jusqu'à concurrence de 10 mg/mL, l'aténolol n'exerce aucun effet anesthésique local sur le nerf sciatique isolé de grenouille.

L'aténolol (5 à 20 mg/kg i.v.) n'a pas eu d'effet sur la tachycardie ventriculaire produite par l'administration de doses toxiques de ouabaine chez le chien anesthésié. L'administration de 0,2 mg/kg d'aténolol par voie i.v. à des chiens ayant subi une ligature des artères coronaires a contré l'effet arythmogène de l'épinéphrine 4 jours après la ligature (c.-à-d. au moment où le rythme cardiaque était surtout sinusal).

L'administration de doses orales uniques de 100 mg d'aténolol à des volontaires a produit une réduction de la tachycardie induite par l'effort, laquelle a atteint 31 % après 4 heures et se chiffrait à 15 % après 24 heures. Quatre heures après l'administration, la suppression de la réponse de la tension artérielle systolique à l'effort était maximale et s'élevait à 21 %.

Effets sur l'activité de la rénine plasmatique

Des études menées chez des patients hypertendus montrent que l'effet antihypertenseur de l'aténolol est associé à une diminution de l'activité de la rénine plasmatique.

Effets sur la fonction pulmonaire

Les effets de l'administration 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 10 sujets souffrant d'asthme instable. Règle générale, les agents cardiosélectifs utilisés dans cette étude comparative, aténolol compris, ont eu un effet associé à la dose moins prononcé sur la respiration que les bêtabloquants non sélectifs. L'aténolol a entraîné une diminution du VEMS moins prononcée (8 % à 9 %) que les agents non sélectifs et n'a pas inhibé la bronchodilatation induite par l'isoprénaline.

D'autres études font état de semblables réductions du VEMS chez des asthmatiques ayant reçu de l'aténolol. La comparaison entre la dose et l'effet des agents cardiosélectifs montre qu'à doses élevées, les valeurs du VEMS chutent, ce qui indique une certaine inhibition des récepteurs bêta-2.

Effets métaboliques

L'aténolol n'a pas potentialisé les effets hypoglycémiant de l'insuline chez 12 patients souffrant de diabète.

CHLORTHALIDONE

La chlorthalidone réduit la pression diastolique moyenne chez le rat génétiquement hypertendu et exerce un effet sur la vasoconstriction induite par la norépinéphrine dans les études chez l'animal.

L'administration de doses quotidiennes de chlorthalidone allant de 12,5 à 100 mg a permis de constater que passé 25 mg, la courbe dose-réponse demeure tout à fait horizontale. Dans ces études sur l'hypertension, 25 mg ont suffi pour obtenir une réduction adéquate de la tension artérielle pendant 24 heures.

Des études *in vivo* et *in vitro* menées chez le rat montrent que la chlorthalidone produit une augmentation de l'excrétion de l'eau, du sodium et des chlorures, et, dans une moindre mesure, du potassium et des bicarbonates.

Des études signalent que l'administration de fortes doses uniques de chlorthalidone produit une hyperglycémie chez le rat.

La chlorthalidone n'a pas d'effet sur la circulation rénale ou le taux de filtration glomérulaire.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg) Chlorthalidone	DL ₅₀ (mg/kg) Aténolol	DL ₅₀ mg d'aténolol/kg Combinaison fixe *
Souris	M&F	Orale		> 2500	> 3125
	M&F	i.p.		525	655
Rat	M&F	Oral	> 10 000	> 5000	> 5000
	M	i.p.	6520	268	122
	F	i.p.	3025	268	233

* Combinaison fixe d'aténolol et de chlorthalidone dans un rapport de 4:1.

Étude sur l'administration orale d'aténolol et de chlorthalidone pendant 6 mois chez le rat
Pendant 6 mois, des rats CD au nombre de 20 mâles et 20 femelles par groupe ont reçu de l'aténolol et de la chlorthalidone administrés par gavage, seuls ou en association, à raison d'une dose quotidienne tous les jours de la semaine. Les doses par groupe étaient les suivantes : 0, aténolol 10, chlorthalidone 2,5 et aténolol/chlorthalidone 10/2,5 mg/kg/j.

Résultats

Augmentation du volume urinaire chez les animaux ayant reçu le produit combiné; légère diminution de la vitesse de croissance chez les animaux ayant reçu l'un ou l'autre produit seul.

Étude sur l'administration orale d'aténolol et de chlorthalidone pendant 6 mois chez le chien
Pendant 6 mois, des beagles au nombre de 32 mâles et de 32 femelles par groupe ont reçu de l'aténolol et de la chlorthalidone administrés seuls ou en association sous forme de comprimés dans des capsules de gélatine, à raison d'une dose quotidienne tous les jours de la semaine. Les doses utilisées étaient les mêmes que dans l'étude menée chez le rat.

Résultats

L'aténolol a produit une réduction de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle chez les animaux ayant reçu le produit seul ou combiné. Seule ou en association, la chlorthalidone a quant à elle produit une diminution des taux de potassium sériques. Par ailleurs, une diminution du poids moyen de la prostate a été observée chez les chiens ayant reçu le produit combiné.

Études sur la toxicité chronique (1 an)

La chlorthalidone, seule ou en association avec l'aténolol, n'a pas fait l'objet d'études prolongées (12 mois).

ATÉNOLOL

Espèce	Souche	Sexe		Dose mg/kg/j	Voie d'administration	Durée (mois)	Effets
		M	F				
Chien	Beagle	20	20	0, 50, 100, 200	Orale	12	Diminution de la fréquence cardiaque. Prolongation de l'intervalle PR à l'ÉCG. Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner chez 5/10 des animaux ayant reçu la dose faible, chez 2/10 des animaux ayant reçu la dose moyenne et chez 7/10 des animaux ayant reçu la dose élevée. Décès d'une femelle ayant reçu la dose élevée.
Chien	Beagle	15	15	0, 15	Orale	12	Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner chez 9/10 des animaux ayant reçu la dose élevée et chez 1/10 des animaux ayant reçu la dose faible.

Études sur la tératologie et la reproduction

Association aténolol-chlorthalidone

Espèce	Association en doses variables	Période d'administration	Signes de toxicité
Rat	Jusqu'à 300 mg/kg/j (aténolol/CHT 4:1)	Du 6 ^e au 15 ^e jour de la grossesse	Nervosité, diminution du gain pondéral, diminution de la consommation de nourriture, deux décès (doses élevées seulement)
Lapin	Jusqu'à 25 mg/kg/j (aténolol/CHT 4:1)	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la grossesse	Absence de malformations
Lapin	Jusqu'à 200 mg/kg/j (aténolol/CHT 4:1)	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la grossesse	Légère diminution du gain pondéral; augmentation dose-dépendante du nombre de résorptions embryonnaires

Aténolol

Aucune malformation associée à l'aténolol n'a été observée par suite de l'utilisation de doses orales administrées du 6^e au 15^e jour de la gestation à des doses atteignant jusqu'à 200 mg/kg/j chez le rat, et du 6^e au 18^e jour de la gestation à des doses atteignant jusqu'à 25 mg/kg/j chez le lapin. Toutefois, une augmentation de l'incidence de résorptions a été observée chez les rats ayant reçu des doses de ≥ 50 mg/kg/j. Bien qu'aucun effet semblable n'ait été observé chez le lapin, il faut garder à l'esprit que ce produit n'a pas été évalué à des doses supérieures à 25 mg/kg/j chez cet animal. L'aténolol n'a pas eu d'effet nuisible sur la fécondité des rats ayant reçu jusqu'à 200 mg/kg/j pendant 11 semaines avant l'accouplement dans le cas des mâles et pendant 2 semaines avant l'accouplement dans le cas des femelles. L'administration d'aténolol à

raison de 200 mg/kg/j entre le 15^e jour de la gestation et le 21^e jour après l'accouchement inclusivement n'a pas eu d'effet nuisible sur la croissance ou la survie de la progéniture.

Chlorthalidone

L'administration de diverses doses de chlorthalidone à des souris, des rates, des hamsters et des lapines enceintes n'a pas eu d'effet nuisible sur la taille de la portée, le poids corporel des fœtus ou le nombre de résorptions.

Études sur le pouvoir carcinogène

Aucune étude n'a été menée sur le pouvoir carcinogène de la chlorthalidone administrée seule ou en association.

Trois groupes de souris CR7B1/10J comprenant 65 mâles et 65 femelles chacun ont reçu des doses d'aténolol de 0, 150 et 300 mg/kg/j administrées par voie alimentaire pendant 18 mois, le tout suivi du régime alimentaire témoin pendant trois autres mois. Un quatrième groupe a reçu du 2-AAF en guise de témoin positif et un cinquième a servi de témoin négatif. Le gain pondéral a accusé un retard, mais aucune différence statistiquement significative n'a du reste été observée relativement au taux de mortalité, au nombre d'animaux porteurs d'une tumeur, au nombre de tumeurs par animal ou au nombre total de tumeurs chez les animaux traités et chez les témoins négatifs.

Deux études ont été menées chez des rats Alderley Park de souche I. Dans la première, les animaux ont reçu des doses de 150 et de 300 mg/kg/j pendant 18 mois, suivies du régime alimentaire témoin pendant 6 autres mois. Dans l'autre, les animaux ont reçu des doses de 75, 150 et 300 mg/kg/j pendant 24 mois. Aucune des deux études n'a constaté de différence significative entre les groupes traités et les groupes témoins relativement au taux de mortalité. Aucun signe de pouvoir carcinogène n'a été observé non plus.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité de deux types de comprimés d'aténolol/chlorthalidone, évaluée dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration d'une dose unique de 50 mg/25 mg lors de deux traitements administrés à l'insu à 35 sujets de sexe masculin à jeun en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans.

Biodisponibilité comparative de deux types de comprimés d'aténolol/chlorthalidone à 50 mg/25 mg administrés en dose unique à des sujets à jeun

Aténolol (1 × 50/25 mg aténolol/chlorthalidone) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)#	IC₉₀ %[#]
ASC _T (ng•h/mL)	2706,42 2865,73 (32)	2790,56 2946,59 (34)	96,98	88,73 - 106,01
ASC _I (ng•h/mL)	2755,33 2908,96 (31)	2864,71 3015,12 (33)	96,18	87,92 - 105,22
C _{max} (ng/mL)	288,19 310,34 (38)	290,45 319,59 (47)	99,22	89,27 - 110,29
t _{max} [§] (h)	2,42 (39)	2,23 (45)		
t _{1/2} [§] (h)	9,04 (34)	10,45 (51)		

* Comprimés TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE à 50/25 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés Tenoretic® à 50/25 mg (AstraZeneca Canada Inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Moyennes estimées par le méthode des moindres carrés.

Chlorthalidone
(1 × 50/25 mg aténolol/chlorthalidone)
D'après les données mesurées

Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)#	IC₉₀ %[#]
ASC ₇₂ (ng•h/mL)	2978,85 3047,17 (22)	2857,28 2931,00 (23)	104,25	100,68 - 107,95
ASC ₁ (ng•h/mL)	4170,07 4251,04 (20)	4087,73 4179,86 (21)	102,01	97,91 - 106,29
C _{max} (ng/mL)	200,33 210,31 (33)	177,66 187,42 (34)	112,76	104,42 - 121,77
t _{max} [§] (h)	1,63 (55)	1,86 (45)		
t _{1/2} [§] (h)	43,09 (17)	44,84 (20)		

* Comprimés TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE à 50/25 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés Tenoretic® à 50/25 mg (AstraZeneca Canada Inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Moyennes estimées par le méthode des moindres carrés.

Le tableau ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité de deux types de comprimés d'aténolol/chlorthalidone, évaluée dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration d'une dose unique de 100 mg/25 mg lors de deux traitements administrés à l'insu à 30 sujets de sexe masculin à jeun en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans.

Biodisponibilité comparative de deux types de comprimés d'aténolol/chlorthalidone à 100 mg/25 mg administrés en dose unique à des sujets à jeun

<p style="text-align: center;">Aténolol (1 × 100 mg/25 mg) D'après les données mesurées</p> <p style="text-align: center;">Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	5328,61 5528,77 (25)	5632,70 5829,40 (26)	94,60	89,28 - 100,24
ASC _I (ng•h/mL)	5444,64 5627,41 (24)	5749,04 5929,35 (25)	94,71	89,50 - 100,22
C _{max} (ng/mL)	507,89 541,07 (32)	554,03 592,03 (34)	91,67	84,32 - 99,66
t _{max} [§] (h)	2,92 (42)	3,21 (31)		
t _{1/2} [§] (h)	11,37 (50)	10,69 (56)		

* Comprimés TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE à 100/25 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés Tenoretic® à 100/25 mg (AstraZeneca Canada Inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Chlorthalidone
(1 × 100 mg/25 mg)
D'après les données mesurées

Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC₉₀ %
ASC ₇₂ (ng•h/mL)	2980,43 3059,40 (25)	2815,48 2894,04 (25)	105,86	102,45 - 109,38
ASC ₁ (ng•h/mL)	4160,69 4262,90 (24)	3932,36 4025,42 (23)	105,81	102,06 - 109,69
C _{max} (ng/mL)	188,89 200,37 (39)	164,63 173,97 (35)	114,74	106,87 - 123,19
t _{max} [§] (h)	1,62 (46)	2,07 (46)		
t _{1/2} [§] (h)	43,19 (20)	42,83 (20)		

* Comprimés TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE à 100/25 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés Tenoretic® à 100/25 mg (AstraZeneca Canada Inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

PHARMACOLOGIE

ATÉNOLOL/CHLORTHALIDONE en association

Chez le rat, l'administration d'aténolol en association avec la chlorthalidone ne perturbe pas l'action diurétique de la chlorthalidone ou l'activité bêtabloquante de l'aténolol.

ATÉNOLOL

Études chez l'animal

Une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner a été constatée chez les chiens et les chiennes ayant reçu n'importe laquelle des doses administrées lors d'étude à long terme (la dose initiale d'aténolol étant de 15 mg/kg/j ou 7,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) et une augmentation de l'incidence de dégénérescence des oreillettes du cœur a été observée chez les mâles ayant reçu 300 mg/kg/j, mais non chez ceux ayant reçu 150 mg/kg/j (respectivement 150 et 75 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

La perfusion d'aténolol réduit l'effet chronotrope de l'isoprotérénol et la stimulation sympathique du cœur droit chez le chat anesthésié.

L'administration de 0,03 mg/kg d'aténolol par voie i.v. chez le chien anesthésié diminue la fréquence cardiaque de 22 %, réduit la contractilité de 16 % et abaisse la tension artérielle diastolique de 11 %.

Des études menées chez le rat indiquent que l'aténolol est dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque.

Jusqu'à concurrence de 10 mg/mL, l'aténolol n'exerce aucun effet anesthésique local sur le nerf sciatique isolé de grenouille.

L'aténolol (5 à 20 mg/kg i.v.) n'a pas eu d'effet sur la tachycardie ventriculaire produite par l'administration de doses toxiques de ouabaïne chez le chien anesthésié. L'administration de 0,2 mg/kg d'aténolol par voie i.v. à des chiens ayant subi une ligature des artères coronaires a contré l'effet arythmogène de l'épinéphrine 4 jours après la ligature (c.-à-d. au moment où le rythme cardiaque était surtout sinusal).

L'administration de doses orales uniques de 100 mg d'aténolol à des volontaires a produit une réduction de la tachycardie induite par l'effort, laquelle a atteint 31 % après 4 heures et se chiffrait à 15 % après 24 heures. Quatre heures après l'administration, la suppression de la réponse de la tension artérielle systolique à l'effort était maximale et s'élevait à 21 %.

Effets sur l'activité de la rénine plasmatique

Des études menées chez des patients hypertendus montrent que l'effet antihypertenseur de l'aténolol est associé à une diminution de l'activité de la rénine plasmatique.

Effets sur la fonction pulmonaire

Les effets de l'administration 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 10 sujets souffrant d'asthme instable. Règle générale, les agents cardiosélectifs utilisés dans cette étude comparative, aténolol compris, ont eu un effet associé à la dose moins prononcé sur la respiration que les bêtabloquants non sélectifs. L'aténolol a entraîné une diminution du VEMS moins prononcée (8 % à 9 %) que les agents non sélectifs et n'a pas inhibé la bronchodilatation induite par l'isoprénaline.

D'autres études font état de semblables réductions du VEMS chez des asthmatiques ayant reçu de l'aténolol. La comparaison entre la dose et l'effet des agents cardiosélectifs montre qu'à doses élevées, les valeurs du VEMS chutent, ce qui indique une certaine inhibition des récepteurs bêta-2.

Effets métaboliques

L'aténolol n'a pas potentialisé les effets hypoglycémians de l'insuline chez 12 patients souffrant de diabète.

CHLORTHALIDONE

La chlorthalidone réduit la pression diastolique moyenne chez le rat génétiquement hypertendu et exerce un effet sur la vasoconstriction induite par la norépinéphrine dans les études chez l'animal.

L'administration de doses quotidiennes de chlorthalidone allant de 12,5 à 100 mg a permis de constater que passé 25 mg, la courbe dose-réponse demeure tout à fait horizontale. Dans ces études sur l'hypertension, 25 mg ont suffi pour obtenir une réduction adéquate de la tension artérielle pendant 24 heures.

Des études *in vivo* et *in vitro* menées chez le rat montrent que la chlorthalidone produit une augmentation de l'excrétion de l'eau, du sodium et des chlorures, et, dans une moindre mesure, du potassium et des bicarbonates.

Des études signalent que l'administration de fortes doses uniques de chlorthalidone produit une hyperglycémie chez le rat.

La chlorthalidone n'a pas d'effet sur la circulation rénale ou le taux de filtration glomérulaire.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg) Chlorthalidone	DL ₅₀ (mg/kg) Aténolol	DL ₅₀ mg d'aténolol/kg Combinaison fixe *
Souris	M&F	Orale		> 2500	> 3125
	M&F	i.p.		525	655
Rat	M&F	Oral	> 10 000	> 5000	> 5000
	M	i.p.	6520	268	122
	F	i.p.	3025	268	233

* Combinaison fixe d'aténolol et de chlorthalidone dans un rapport de 4:1.

Étude sur l'administration orale d'aténolol et de chlorthalidone pendant 6 mois chez le rat

Pendant 6 mois, des rats CD au nombre de 20 mâles et 20 femelles par groupe ont reçu de l'aténolol et de la chlorthalidone administrés par gavage, seuls ou en association, à raison d'une dose quotidienne tous les jours de la semaine. Les doses par groupe étaient les suivantes : 0, aténolol 10, chlorthalidone 2,5 et aténolol/chlorthalidone 10/2,5 mg/kg/j.

Résultats

Augmentation du volume urinaire chez les animaux ayant reçu le produit combiné; légère diminution de la vitesse de croissance chez les animaux ayant reçu l'un ou l'autre produit seul.

Étude sur l'administration orale d'aténolol et de chlorthalidone pendant 6 mois chez le chien

Pendant 6 mois, des beagles au nombre de 32 mâles et de 32 femelles par groupe ont reçu de l'aténolol et de la chlorthalidone administrés seuls ou en association sous forme de comprimés dans des capsules de gélatine, à raison d'une dose quotidienne tous les jours de la semaine. Les doses utilisées étaient les mêmes que dans l'étude menée chez le rat.

Résultats

L'aténolol a produit une réduction de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle chez les animaux ayant reçu le produit seul ou combiné. Seule ou en association, la chlorthalidone a quant à elle produit une diminution des taux de potassium sériques. Par ailleurs, une diminution du poids moyen de la prostate a été observée chez les chiens ayant reçu le produit combiné.

Études sur la toxicité chronique (1 an)

La chlorthalidone, seule ou en association avec l'aténolol, n'a pas fait l'objet d'études prolongées (12 mois).

ATÉNOLOL

Espèce	Souche	Sexe		Dose mg/kg/j	Voie d'administration	Durée (mois)	Effets
		M	F				
Chien	Beagle	20	20	0, 50, 100, 200	Orale	12	Diminution de la fréquence cardiaque. Prolongation de l'intervalle PR à l'ÉCG. Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner chez 5/10 des animaux ayant reçu la dose faible, chez 2/10 des animaux ayant reçu la dose moyenne et chez 7/10 des animaux ayant reçu la dose élevée. Décès d'une femelle ayant reçu la dose élevée.
Chien	Beagle	15	15	0, 15	Orale	12	Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner chez 9/10 des animaux ayant reçu la dose élevée et chez 1/10 des animaux ayant reçu la dose faible.

Études sur la tératologie et la reproduction

Association aténolol-chlorthalidone

Espèce	Association en doses variables	Période d'administration	Signes de toxicité
Rat	Jusqu'à 300 mg/kg/j (aténolol/CHT 4:1)	Du 6 ^e au 15 ^e jour de la grossesse	Nervosité, diminution du gain pondéral, diminution de la consommation de nourriture, deux décès (doses élevées seulement)
Lapin	Jusqu'à 25 mg/kg/j (aténolol/CHT 4:1)	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la grossesse	Absence de malformations
Lapin	Jusqu'à 200 mg/kg/j (aténolol/CHT 4:1)	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la grossesse	Légère diminution du gain pondéral; augmentation dose-dépendante du nombre de résorptions embryonnaires

Aténolol

Aucune malformation associée à l'aténolol n'a été observée par suite de l'utilisation de doses orales administrées du 6^e au 15^e jour de la gestation à des doses atteignant jusqu'à 200 mg/kg/j chez le rat, et du 6^e au 18^e jour de la gestation à des doses atteignant jusqu'à 25 mg/kg/j chez le lapin. Toutefois, une augmentation de l'incidence de résorptions a été observée chez les rats ayant reçu des doses de ≥ 50 mg/kg/j. Bien qu'aucun effet semblable n'ait été observé chez le lapin, il faut garder à l'esprit que ce produit n'a pas été évalué à des doses supérieures à 25 mg/kg/j chez cet animal. L'aténolol n'a pas eu d'effet nuisible sur la fécondité des rats ayant reçu jusqu'à 200 mg/kg/j pendant 11 semaines avant l'accouplement dans le cas des mâles et pendant 2 semaines avant l'accouplement dans le cas des femelles. L'administration d'aténolol à

raison de 200 mg/kg/j entre le 15^e jour de la gestation et le 21^e jour après l'accouchement inclusivement n'a pas eu d'effet nuisible sur la croissance ou la survie de la progéniture.

Chlorthalidone

L'administration de diverses doses de chlorthalidone à des souris, des rates, des hamsters et des lapines enceintes n'a pas eu d'effet nuisible sur la taille de la portée, le poids corporel des fœtus ou le nombre de résorptions.

Études sur le pouvoir carcinogène

Aucune étude n'a été menée sur le pouvoir carcinogène de la chlorthalidone administrée seule ou en association.

Trois groupes de souris CR7B1/10J comprenant 65 mâles et 65 femelles chacun ont reçu des doses d'aténolol de 0, 150 et 300 mg/kg/j administrées par voie alimentaire pendant 18 mois, le tout suivi du régime alimentaire témoin pendant trois autres mois. Un quatrième groupe a reçu du 2-AAF en guise de témoin positif et un cinquième a servi de témoin négatif. Le gain pondéral a accusé un retard, mais aucune différence statistiquement significative n'a du reste été observée relativement au taux de mortalité, au nombre d'animaux porteurs d'une tumeur, au nombre de tumeurs par animal ou au nombre total de tumeurs chez les animaux traités et chez les témoins négatifs.

Deux études ont été menées chez des rats Alderley Park de souche I. Dans la première, les animaux ont reçu des doses de 150 et de 300 mg/kg/j pendant 18 mois, suivies du régime alimentaire témoin pendant 6 autres mois. Dans l'autre, les animaux ont reçu des doses de 75, 150 et 300 mg/kg/j pendant 24 mois. Aucune des deux études n'a constaté de différence significative entre les groupes traités et les groupes témoins relativement au taux de mortalité. Aucun signe de pouvoir carcinogène n'a été observé non plus.

RÉFÉRENCES

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 IC1 66,082. *Am Heart J* 91(5):634-642, 1976.
2. Azzolini A, et al.: A new beta-blocker (atenolol) and a diuretic (chlorthalidone) in combination with treatment of hypertension. *Curr Therap Res* 30:691-697, 1981
3. Barret AM. The pharmacology of atenolol. *Postgrad Med J* 53(Suppl 3):58-64, 1977.
4. Bateman DN, et al: Atenolol and chlorthalidone in combination for hypertension. *Brit J Clin Pharmacol* 7:357-363, 1979.
5. Bengtsson C, et al.: Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium and serum urate. *Brit Med J* 1:197-199, 1975.
6. Boike SC, et al.: Atenolol and chlorthalidone in combination for hypertension. *Clin Pharmacol* 1:449-453, 1982.
7. Deacon SP and Barnett D. Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycaemia. *Brit Med J* 2:272-273, 1976.
8. Decelmer PBS, et al.: Beta blockers and asthma. *Brit Heart J* 40:184-189, 1978.
9. Foex P. Beta blockade in anaesthesia. *J Clin Hosp Pharm* 1983;8:183-190.
10. Harms HH and Spøelstra AJG. Cardiac and bronchial beta adrenoceptor antagonistic potencies of atenolol, metoprolol, acebutolol, practolol, propranolol and pindolol in the anaesthetised dog. *Clin Exp Pharmacol Physio* 5(1):53-59, 1978,
11. Heel RC, et al.: Atenolol: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina pectoris and hypertension. *Drugs* 17:425-460, 1979.
12. Liedholm HI et al.: Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. *Europ J Clin Pharmacol* 20:229-231, 1981.
13. Lunell NO, et al: Circulatory and metabolic effects of acute beta-blockade in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 58(5):443-445, 1979.
14. Melander A, et al: Transplacental passage of atenolol in man. *Europ J Clin Pharmacol* 14(2):93-94, 1978.
15. Milocco I, Axison Lof B, William-Olsson G Appelgren LK. Haemodynamic stability during anaesthesia induction and sternotomy in patients with ischaemic heart disease. A comparison of six anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:465-473.

16. Mulley BA, et al: Placental transfer of chlorthalidone and its elimination in maternal milk. *Europ J Clin Pharmacol* 13:129-131, 1978.
17. Pritchard BNC, Battersby LA, Cruickshank JM. Overdosage with b-adrenergic blocking agents. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1984;3:91-111.
18. Reeves PR, et al: Metabolism of atenolol in man. *Xenobiotica* 8:313-320, 1978.
19. Roberts JG. Beta-adrenergic blockade and anaesthesia with reference to interactions with anaesthetic drugs and techniques. *Anaesth Intensive Care* 1980;8(3):318-335.
20. Russell JG, et al.: Chlorthalidone in mild hypertension - dose response relationship. *Europ J Clin Pharmacol* 20:407-411, 1981.
21. Seedat YK: Trial of atenolol and chlorthalidone for hypertension in black South Africans. *Brit Med J* 281:1241-1243, 1980.
22. Tabachnick IIA, et al: The hyperglycemic activity of benzothiadiazine and other diuretics. *Life Sci* 4:1931-1936, 1965.
23. Teeuw AH, et al: Atenolol and chlorthalidone on blood pressure, heart rate and plasma renin activity in hypertension. *Clin Pharm Therap* 25:294-302, 1979.
24. Thorley KT, McAinsh J and Cruickshank JM. Atenolol in the treatment of pregnancy induced hypertension. *Brit J Clin Pharmacol* 12(5):725-730, 1981.
25. Monographie de Tenoretic® d'AstraZeneca Canada Inc., Mississauga, Ontario. n° de contrôle : 190685, date de révision : 12 juillet 2016.
26. A Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Atenolol/Chlorthalidone 50/25 mg Tablets Under Fasting Conditions. Données internes de Teva Canada Limitée.
27. A Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Atenolol/Chlorthalidone 100/25 mg Tablets Under Fasting Conditions. Données internes de Teva Canada Limitée.

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr^rTEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE Comprimés d'aténolol et de chlorthalidone

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE.

À quoi TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE sert-il?

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE est utilisé pour traiter la haute pression (ce qu'on appelle aussi hypertension) chez les adultes.

Comment TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE agit-il?

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE 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 l'hypertension, mais aide plutôt à la maîtriser.

Quels sont les ingrédients de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE?

Ingrédients médicinaux : aténolol et chlorthalidone.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, polyvidone et stéarate de magnésium

TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE 50/25 mg : 50 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone

Comprimés TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE 100/25 mg : 100 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone

Vous ne devez pas prendre TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE 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 TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE;

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

Avant de prendre TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques;
- vous avez des antécédents d'évanouissements;
- vous êtes atteint d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires (comme la bronchite ou l'emphysème);
- vous avez des problèmes de thyroïde;
- 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 vous avez un faible taux de sucre dans le sang (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 êtes déshydraté ou présentez de la diarrhée, de la transpiration ou des vomissements excessifs;
- vous avez eu une éruption cutanée en prenant TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE.

Autres mises en garde pertinentes

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

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

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE :

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

Comment prendre TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE?

Prenez TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE :

- 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 de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE vous devez prendre chaque jour selon votre état de santé.

Si vous avez l'impression que l'effet de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien aussitôt que possible.

Ne cessez **pas** de prendre TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE et **ne** changez **pas** votre dose sans consulter votre médecin. Cela peut être dangereux.

Dose habituelle pour adultes : Un comprimé par jour.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de comprimés TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE?

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre:

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

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Bradycardie : diminution de la fréquence cardiaque qui provoque des étourdissements ou une perte de connaissance		✓	
Douleur thoracique			✓

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Faible taux de sodium ou de potassium dans le sang : faiblesse, vomissements et crampes		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : éruption cutanée, gonflement des lèvres, du visage ou du cou, difficulté à respirer ou à parler			✓
RARE			
Troubles de la conduction cardiaque : sensation de tête légère, étourdissements ou perte de connaissance			✓
Hypotension (pression artérielle basse) : étourdissements ou sensation de tête légère entraînant un évanouissement pouvant se produire lors d'un changement de position, par exemple, en passant d'une position couchée à debout		✓	
Battements cardiaques irréguliers ou palpitations (impression de sauter des battements)		✓	
Trouble du foie : coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Gonflement des jambes dû à une rétention d'eau		✓	
Troubles de la mémoire		✓	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui dure ou s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements		✓	
Essoufflement		✓	
Réactions cutanées : éruption cutanée	✓		
Troubles de la vision	✓		

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

Conservez entre 15 °C et 30 °C.

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

Rangez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-ATENOLOL/CHLORTHALIDONE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements à l'intention du patient, en visitant le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), en téléphonant au 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 16 février 2018